



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**ADENOMA PLEOMÓRFICO VS CARCINOMA EX-
ADENOMA PLEOMÓRFICO**

Trabalho submetido por
Filipa Raquel Duarte Mendes
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Setembro de 2018



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**ADENOMA PLEOMÓRFICO VS CARCINOMA EX-
ADENOMA PLEOMÓRFICO**

Trabalho submetido por
Filipa Raquel Duarte Mendes
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Professor Doutor Carlos Zagalo

Setembro de 2018

Dedicatória

Para a minha Avó Carolina. Não se esqueça que gosto muito de si.

Até um dia.

Agradecimentos

Agradeço ao Professor Doutor Carlos Zagalo pela disponibilidade e interesse que demonstrou no desenvolvimento desta tese e por me ter feito sentir que não estava sozinha durante todo este percurso.

À minha mãe, por ser a minha melhor amiga e não me ter deixado sofrer sozinha, e ao meu pai, por me dizer inúmeras vezes que já era hora de parar de estudar. Se não fossem os meus pais, eu não estaria onde estou.

Ao Francisco Martins, por toda a paciência que teve para com as minhas inseguranças, preocupações e mau feitio e por ser o meu companheiro desde há 7 anos e se assim o quisermos, para o resto da vida.

Ao meu avô Diamantino, pela constante preocupação se andava a dormir o suficiente e por me perguntar sempre como estavam a correr os estudos.

Aos meus avós, Emília e Adelino, que mesmo longe, estiveram perto.

Às minhas primas, por serem as minhas irmãs e estarem presentes em tudo o que me lembro, ajudando-me a nunca desistir.

Aos meus Padrinhos, por serem os meus segundos pais.

A toda a minha família, que sempre me encorajou a seguir os meus sonhos e a lutar pelo que merecia.

Aos meus amigos da vida, aos meus amigos da ginástica, aos meus amigos da faculdade, eles sabem quem são e a importância que tiveram neste percurso e na minha vida.

A todos os professores e funcionários desta instituição, que, de uma maneira ou de outra, marcaram o meu percurso.

Por fim, mas não menos importante. À minha avó Carolina, que partiu demasiado cedo, mas que nunca me abandonou. Obrigada por tudo, durante os 22 anos que estive comigo.

Muito obrigada a todos!

Resumo

A cavidade oral humana possui 3 pares de glândulas salivares maior, duas parótidas, duas submandibulares e duas sublinguais, e cerca de 600-1000 glândulas salivares minor. As glândulas salivares, por serem responsáveis pela produção de saliva, possuem um importante papel, principalmente na proteção da cavidade oral e manutenção da homeostasia.

As neoplasias das glândulas salivares, ainda que pouco frequentes, podem desenvolver-se. Representam cerca de 2% a 6,5% de todos os tumores da cabeça e pescoço e dividem-se em benignas e malignas.

O Adenoma Pleomórfico (AP) é a neoplasia benigna mais comum das glândulas salivares. Caracteriza-se como uma lesão assintomática. É mais comum no sexo feminino e o pico de incidência do Adenoma Pleomórfico é entre a 4.^a e a 6.^a décadas de vida, contudo, pode desenvolver-se tanto no sexo feminino como no masculino, em qualquer idade. Encontra-se mais frequentemente na glândula parótida (GP), ainda que as glândulas submandibular, sublingual e minor também sejam afectadas, porém, com uma percentagem menor.

O diagnóstico e tratamento adequados são essenciais para o tratamento do Adenoma Pleomórfico, de modo a evitar recorrências ou transformações malignas. Visto que as recorrências são comumente associadas à ruptura da pseudocapsula do tumor, o procedimento cirúrgico é determinante para evitar as mesmas.

A transformação maligna do Adenoma Pleomórfico normalmente ocorre sobre a forma de Carcinoma ex-Adenoma Pleomórfico (Ca-ex-AP). Este é raro e derivado de um Adenoma Pleomórfico preexistente. É mais frequente entre a 6.^a e 8.^a décadas de vida com uma predilecção para o sexo feminino. É muito semelhante ao Adenoma Pleomórfico ainda que possua características malignas como, por exemplo, necrose ou ulceração. É muito agressivo tendo uma esperança média de vida baixa, pelo que o diagnóstico (ainda que difícil), um interrogatório adequado e um exame físico completo são de elevada importância para diminuir o risco de morbilidade do paciente.

O tratamento do AP e do Ca-ex-AP passa obrigatoriamente pela excisão cirúrgica.

PALAVRAS-CHAVE: Glândulas salivares; Neoplasias; Adenoma Pleomórfico; Carcinoma ex-Adenoma Pleomórfico.

Abstract

The human oral cavity has 3 pairs of major salivary glands, two parotid glands, two submandibular and two sublingual glands, and about 600-1000 minor salivary glands. The salivary glands play an important role by being responsible for the production of the saliva, mainly in oral cavity protection and maintenance of homeostasis.

Although not being very frequent, salivary gland neoplasms may occur. It represents about 2% to 6,5% of all head and neck tumors and it's divided into benign and malignant tumors.

The Pleomorphic Adenoma is the most common benign neoplasia of the salivary glands. It is characterized as an asymptomatic lesion. It is more common in females and has an incidence peak between the 4th and the 6th decades of life, however, it can develop in both the female and the male at any age. It is more frequently found in the parotid gland, although the submandibular, sublingual and minor glands are also affected, but in a smaller percentage.

Proper diagnosis and treatment are essential for the treatment of Pleomorphic Adenoma in order to avoid malignant recurrences or transformations. Recurrences are usually associated with the rupture of the tumor pseudocapsula, thus, the surgical procedure is determinant to avoid recurrences.

The malignant transformation of Pleomorphic Adenoma usually occurs on the form of Carcinoma ex-Pleomorphic Adenoma. This is rare and derived from a preexisting Pleomorphic Adenoma. It is more frequent between the 6th and 8th decades of life with a predilection for the female sex. It is very similar to the Pleomorphic Adenoma although it has malignant characteristics such as, for example, necrosis or ulceration. It is very aggressive with a low average life expectancy so the diagnosis, although difficult, an adequate questioning and a complete physical examination have a great importance to reduce the patient's risk of morbidity.

The treatment of Pleomorphic Adenoma and Carcinoma ex-Pleomorphic Adenoma is obligatorily due to surgical excision.

KEY WORDS: Salivary glands; Neoplasms; Pleomorphic Adenoma; Carcinoma ex-Pleomorphic Adenoma.

ÍNDICE

Introdução	11
Desenvolvimento	13
Anatomia	13
Glândula Parótida	13
Glândula Submandibular	14
Glândula Sublingual	14
Glândulas Salivares Minor	15
Fisiologia	16
Tumores das Glândulas Salivares	19
Diagnóstico das Glândulas Salivares	19
Prevalência	21
Adenoma Pleomórfico	32
Diagnóstico	34
Diagnóstico Diferencial	35
Características Clínicas	37
Características Radiográficas	39
Características Histológicas	40
Genética	46
Prevalência	48
Tratamento do Adenoma Pleomórfico	52
Risco de Malignização	63
Carcinoma ex-Adenoma Pleomórfico	66
Biologia molecular	69
Genética	72
Prevalência	73
Tratamento	75
Conclusão	77
Bibliografia.....	79

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Dois estágios do processo de secreção salivar. Adaptado de Varga, 2015....	18
Figura 2 - Localização dos tumores das glândulas salivares. Adaptado de Zamarro et al., 2009	22
Figura 3 - Idade média de pacientes com tumores benignos e malignos. Adaptado de Zamarro et al., 2009.....	22
Figura 4 - Tumores benignos. Adaptado de Zamarro et al., 2009.....	23
Figura 5 - Tumores malignos. Adaptado de Zamarro et al., 2009.....	23
Figura 6 - Distribuição dos tumores por diagnóstico, género e localização. Adaptado de Puebla et al., 2014	24
Figura 7 - Tamanho e Idade média dos tumores benignos. Adaptado de Puebla et al., 2014	25
Figura 8 - Prevalência por género. Adaptado de Puebla et al., 2014.....	26
Figura 9 - Prevalência por décadas. Adaptado de Puebla et al., 2014.....	26
Figura 10 - Localização dos tumores. Adaptado de Puebla et al., 2014.....	27
Figura 11 - Distribuição quantitativa das neoplasias benignas e malignas. Adaptado de Lima & Freitas, 2005.....	28
Figura 12 - Distribuição das neoplasias benignas em relação à localização. Adaptado de Lima & Freitas, 2005.....	28
Figura 13 - Distribuição das neoplasias malignas em relação à localização. Adaptado de Lima & Freitas, 2005.....	29
Figura 14 - Distribuição das neoplasias benignas em relação ao género. Adaptado de Lima & Freitas, 2005.....	29
Figura 15 - Distribuição das neoplasias malignas em relação ao género. Adaptado de Lima & Freitas, 2005.....	29
Figura 16 - Distribuição das neoplasias benignas em relação à idade. Adaptado de Lima & Freitas, 2005	30
Figura 17 - Distribuição das neoplasias malignas em relação à idade. Adaptado de Lima & Freitas, 2005	30
Figura 18 - Distribuição das neoplasias benignas em relação à raça. Adaptado de Lima & Freitas, 2005	30
Figura 19 - Distribuição das neoplasias malignas em relação à raça. Adaptado de Lima & Freitas, 2005	31
Figura 20 - Adenoma Pleomórfico no palato. Adaptado de Kaur & Bhogal, 2015	38
Figura 21 - Adenoma Pleomórfico ulcerado no palato. Adaptado de Silva et al., 2007	38
Figura 22 - Adenoma Pleomórfico na parótida. Adaptado de Gupte et al., 2014	38
Figura 23 - Adenoma Pleomórfico numa RMI. Adaptado de Curtin, 2007	39
Figura 24 - Aspecto histológico do adenoma pleomórfico – Proliferação do epitélio circundado por tecido conjuntivo hialinizado. Adaptado de Silva et al., 2007	42
Figura 25 - Adenoma Pleomórfico composto por estruturas semelhantes a ductos num estroma mixomatoso. Adaptado de Wu et al., 2015.....	42
Figura 26 - Adenoma Pleomórfico encapsulado por uma cápsula fina de tecido fibroso. Adaptado de Wu et al., 2015	43
Figura 27 - Adenoma Pleomórfico com células mioepiteliais plasmócitas características. Adaptado de Wu et al., 2015	43
Figura 28 - Adenoma Pleomórfico com ninhos de epitélio escamoso. Adaptado de Wu et al., 2015	44
Figura 29 - Adenoma Pleomórfico com ninhos de epitélio escamoso. Adaptado de Wu et al., 2015	44

Figura 30 - Adenoma Pleomórfico com estruturas osteoides e células semelhantes a osteócitos nas lacunas. Adaptado de Wu et al., 2015	45
Figura 31 - Adenoma Pleomórfico e áreas condroides com ou sem condrócitos nas lacunas. Adaptado de Wu et al., 2015	45
Figura 32 - Identificação de carcinomas ex-adenomas pleomórficos. Adaptado de Andreasen et al., 2015	49
Figura 33 - Identificação de adenomas pleomórficos. Adaptado de Andreasen et al., 2015	49
Figura 34 - Distribuição demográfica dos pacientes com adenoma pleomórfico em intervalos de 5 anos. Adaptado de Andreasen et al., 2015	50
Figura 35 - Distribuição do adenoma pleomórfico primário por sexo e idade aquando o diagnóstico. Adaptado de Andreasen et al., 2015.....	51
Figura 36 - Informação dos casos excluídos. Adaptado de Espinosa et al., 2018.....	57
Figura 37 - Associação entre procedimento cirúrgico e características histológicas em casos recorrentes e não recorrentes. Adaptado de Espinosa et al., 2018.....	59
Figura 38 - Estudo demográfico dos pacientes com recorrência de adenoma pleomórfico. Adaptado de Andreasen et al., 2015	61
Figura 39 - Idade do paciente aquando o diagnóstico de adenoma pleomórfico primário em pacientes com recorrência. Adaptado de Andreasen et al., 2015	61
Figura 40 - Tomografia computadorizada de um Ca-ex-AP. Adaptado de Ye et al., 2016	68
Figura 41 - Estudo demográfico dos pacientes com Carcinoma ex-Adenoma Pleomórfico. Adaptado de Andreasen et al., 2015	73

LISTA DE ABREVIATURAS

A

AP- Adenoma Pleomórfico

ATP- Adenosina Trifosfato

C

Ca-ex-AP- Carcinoma ex-Adenoma Pleomórfico

CAAF- Citologia Aspirativa por Agulha Fina

D

DE- Dissecção Extracelular

G

GP- Glândula Parótida

H

HER-2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2)- Fator de crescimento epitelial

R

RMi- Ressonância Magnética imagiológica

T

TC- Tomografia Computorizada

Introdução

As glândulas salivares são órgãos de elevada importância na manutenção da homeostasia da cavidade oral. Possuem elevada relevância na produção de saliva, que por sua vez permite a principal função de proteção da cavidade oral. Entre todas as funções atribuídas à saliva, encontram-se também a digestão de alimentos, conseguida pela secreção de enzimas e lubrificação dos alimentos, ação antimicrobiana, reparação de tecidos, manutenção do pH e da integridade dos tecidos dentários e, por fim, um importante papel no paladar (Cate, 1998; Ellis, 2012).

Todas as funções atribuídas à saliva desempenham um papel muito importante na manutenção de tecidos orais saudáveis. A cavidade oral contém uma enorme quantidade de bactérias patogénicas que podem facilmente destruir os tecidos e provocar cáries dentárias. É a saliva que ajuda a prevenir o desenvolvimento de deterioração através de vários processos. Na ausência de salivagem, os tecidos orais podem frequentemente ulcerar e desenvolver infeções (Guyton & Hall, 2006).

Na espécie humana, as glândulas salivares dividem-se em maior e menor. Relativamente às glândulas maior, existem três pares, duas parótidas, duas submandibulares e duas sublinguais. As glândulas salivares menor por sua vez, são em maior número (cerca de 600-1000), e estão dispersas por grande parte da mucosa oral como a mucosa labial, lingual, palatina e jugal (Wu et al., 2015).

Os tumores das glândulas salivares não são comuns e constituem cerca de 2%-6,5% dos tumores da cabeça e do pescoço. O Adenoma Pleomórfico é conhecido como o tumor benigno mais comum das glândulas salivares, com uma prevalência de cerca de 60%. Estes tumores atingem maioritariamente a glândula parótida (cerca de 80% de prevalência), existindo também, ainda que com menor frequência, na glândula submandibular, na glândula sublingual e nas glândulas menor. Em relação às glândulas salivares menor, as áreas anatómicas mais frequentes de ocorrência desta neoplasia são o palato, seguido dos lábios e mucosa jugal (Kaul, Kajput, Ahmed, & Umadiya, 2017).

O Carcinoma ex-Adenoma Pleomórfico é uma neoplasia das glândulas salivares que resulta da malignização de um AP recorrente ou pré-existente (Mariano et al., 2016).

Segundo a Organização Mundial de Saúde, o Carcinoma ex-Adenoma Pleomórfico pode dividir-se em Adenoma Pleomórfico benigno metastático, Carcinosarcoma, carcinoma invasivo e não-invasivo (Seifert & Brocheriou, 1990).

Foi reconhecido como um carcinoma de alto grau que pode potenciar metástases regionais ou distantes, resultando numa alta taxa de mortalidade. O desenvolvimento do carcinoma ocorre mais frequentemente em pacientes com história prolongada de AP não tratado ou recorrente (Ye et al., 2016).

Desenvolvimento

Anatomia

Existem dois tipos de glândulas salivares, as glândulas salivares major e as minor. Relativamente às glândulas salivares major, estas dividem-se em 3 pares. As parótidas, as submandibulares e as sublinguais. As minor são entre 600-1000, e encontram-se distribuídas pela mucosa oral (Beale, & Madani, 2006; Wu et al., 2015).

Glândula Parótida

A GP tem uma dimensão superior em relação às restantes (Bradley & O'Hara, 2015).

Pesa cerca de 15-30 g e encontra-se delimitada anteriormente pelo ramo da mandíbula, posteriormente pela extremidade da apófise mastóide, na zona medial pelo processo estilóide e o espaço parafaríngeo e os tecidos subcutâneos na zona lateral (Bag, Curé, Chapman, Pettibon, & Gaddamanugu, 2015).

Divide-se em 5 lóbulos, 3 superficiais e 2 profundos e é palpável sobre o ramo da mandíbula e encontrando-se em contacto com a artéria carótida externa, com o nervo facial e com a veia retromandibular. É a única glândula que contém tecido linfóide intraglandular e nódulos linfáticos, que se encontram presentes tanto no interior como adjacentes ao parênquima da parótida (Bag et al., 2015; Curtin, 2007).

A irrigação e a drenagem venosa da GP são feitas pelos diversos ramos da artéria carótida externa e pela veia jugular interna, respetivamente. Em relação à inervação simpática e parassimpática, estas são asseguradas pelo plexo da carótida, pelo nervo auriculotemporal e pelo ramo do quinto par craniano através do nervo glossofaríngeo (Bag et al., 2015).

O ducto excretor da GP mede aproximadamente 7 cm desde a margem anterior da glândula até ao seu canal excretor, por onde liberta saliva para a cavidade oral. Existem normalmente 1-5 ramos secundários associados ao ducto principal da parótida (Bag et al., 2015).

Ao nível da imagiologia, a tomografia computadorizada, a ressonância magnética e a ecografia são os exames mais aconselhados para avaliação das patologias da GP. Radiografias e sialografias com injeção de contraste são raramente utilizadas nesta avaliação (Bag et al., 2015; Curtin, 2007).

Glândula Submandibular

A glândula submandibular é a segunda maior glândula salivar major e ocupa a maior porção do triângulo submandibular. Não se encontra anatomicamente dividida, mas conseguem distinguir-se lóbulos superficiais e profundos que se encontram em contacto com o bordo posterior do músculo milohióideu. Tem contacto direto com o platisma, com a fáscia cervical profunda, com a veia facial anterior e com parte do ramo mandibular do nervo facial (Bradley & O'Hara, 2015; Beale & Madani, 2006).

O seu ducto principal mede aproximadamente 62 mm e está diretamente relacionado com o pavimento da boca. Podemos observar o seu percurso entre os músculos milohióideu e o hioglosso. Possui também outros ductos que segregam para a mesma zona (Zhang et al., 2010).

A irrigação e drenagem venosa da glândula submandibular é feita a partir das veias e artérias submentonianas. Os vasos linfáticos das glândulas terminam na região cervical profunda dos gânglios linfáticos, particularmente no glânglio jugulo-omo-hióideo. As glândulas submandibulares são supridas pelas fibras parassimpáticas, transmitidas a partir do nervo facial para o nervo lingual através do nervo da corda do tímpano. Por sua vez, estas fibras originam uma sinapse com os neurónios pós-sinápticos no gânglio submandibular (Moore et al., 2001).

Glândula Sublingual

A glândula sublingual é a glândula major de menor tamanho e localiza-se no pavimento da boca entre os músculos milohióideu e genioglosso (Bradley & O'Hara, 2015).

A glândula sublingual possui também 2 ductos excretores, entre eles um menor que compreende 8 a 15 ductos de tamanho inferior para além do seu ducto principal, que

excretam para a dobra sublingual. O ducto principal interliga-se com o ducto da glândula submandibular excretando pela carúncula sublingual (Zhang et al., 2010).

A inervação arterial das glândulas sublinguais é feita através das artérias sublinguais e submentonianas, pelos ramos da língua e artérias faciais. As fibras pré-sinápticas parassimpáticas são transmitidas pelos nervos facial, lingual e corda do tímpano até à sinapse no gânglio submandibular (Moore et al., 2014).

Glândulas Salivares Minor

As glândulas salivares minor encontram-se no interior da submucosa da cavidade oral, palato, seios paranasais, faringe, laringe, traqueia e brônquios. Estão particularmente concentradas nas regiões vestibular, labial, palatina e lingual. A concentração de glândulas salivares minor é relativamente escassa nas zonas da gengiva, do palato duro anterior e das cordas vocais verdadeiras. Normalmente não são visualizadas em exames complementares de diagnóstico, a menos que estejam associadas a massas (Curtin, 2007).

Fisiologia

A saliva é cerca de 98% de água, sendo esta a componente mais abundante e mais importante desta secreção. É composta também por eletrólitos incluindo potássio, bicarbonato, cálcio, sódio, cloreto, fosfatos e moléculas orgânicas como proteínas, glicoproteínas, lípidos, glicose e ureia (Varga, 2015).

As glândulas possuem um mecanismo de produção de secreção que envolve diversos acontecimentos. São necessários nutrientes essenciais para a formação da secreção nos capilares sanguíneos e para a sua difusão até à base da célula glandular. É utilizada energia oxidativa pelas mitocôndrias que se encontram na célula, para formação de adenosina trifosfato (ATP). O ATP, juntamente com o substrato proveniente dos nutrientes, é utilizado para sintetizar substâncias orgânicas, num processo que decorre maioritariamente no retículo endoplasmático e no complexo de Golgi. São os ribossomas os principais responsáveis pela formação de proteínas, que posteriormente serão segregadas. A secreção é então transportada pelos túbulos do retículo endoplasmático até alcançarem o complexo de Golgi, onde são modificadas e conservadas no citoplasma sob a forma de vesículas secretórias. É necessário um estímulo nervoso ou hormonal para o conteúdo destas vesículas ser libertado através da exocitose pela membrana celular (Guyton & Hall, 2006).

O volume diário de saliva encontra-se entre os 0,5-2 litros. A regulação da secreção salivar tem início através do sistema colinérgico e das fibras a e b do sistema nervoso simpático, quando se desencadeia um estímulo, como por exemplo, na alimentação, quando os alimentos entram em contacto com o epitélio (Kubala et al., 2018).

Esta secreção pode ser serosa contendo α -amilase, importante para a hidrólise de amidos, ou mucosa com mucinas, importantes na lubrificação e protecção (Guyton & Hall, 2006; Kubala et al., 2018).

A GP secreta a maior parte da saliva serosa enquanto as glândulas submandibular e sublingual secretam saliva serosa e mucosa, ainda que a glândula sublingual tenha uma predominância de secreção mucosa. As glândulas salivares minor secretam apenas saliva mucosa (Barrett, 2014; Varga, 2015).

A saliva contém um sistema de tamponamento responsável pela manutenção de um equilíbrio ácido-base. Este sistema de tamponamento mantém o pH da saliva não estimulada entre o 5.2 e o 6.2, enquanto o pH da saliva estimulada pode atingir valores de 8 (Kubala et al., 2018).

A secreção de saliva acontece em duas fases, como ilustrado na Figura 1. Numa primeira fase há envolvimento dos ácinos e numa segunda fase há envolvimento dos ductos salivares. Na primeira fase, os ácinos libertam uma secreção primária que contém amilases ou mucinas com uma concentração de iões semelhante à do fluido extracelular. À medida que esta secreção flui através dos ductos, ocorrem dois processos que permitem alterar a composição iónica do fluido salivar. Em primeiro lugar vai ocorrer uma reabsorção dos iões de sódio e secreção de iões de potássio, permitindo assim uma troca de iões. A concentração de iões de sódio diminui enquanto a concentração de iões de potássio aumenta. Com esta alteração de concentrações, desenvolve-se uma negatividade eléctrica nos ductos salivares que gera uma reabsorção passiva de cloreto, cuja concentração no fluido salivar é reduzida. Numa segunda fase, os iões de bicarbonato são secretados pelo epitélio ductal no lúmen dos ductos. Esta secreção pode ser originada por uma troca passiva de bicarbonato por cloreto mas também por uma secreção ativa (Guyton & Hall, 2006; Varga, 2015).

Durante o período de salivação máxima, as concentrações iónicas salivares mudam substancialmente pois a taxa de formação da secreção primária pelos ácinos pode aumentar até 20 vezes (Guyton & Hall, 2006).

As glândulas salivares são controladas principalmente pelo sistema nervoso parassimpático. Os núcleos salivares estão localizados na medula e são estimulados pelo gosto e estímulos tácteis da língua e outras áreas da boca e faringe. A salivação pode também ser estimulada ou inibida por sinais que chegam aos núcleos salivares de maior centro do sistema nervoso central (Barrett, 2014).

Por exemplo, os estímulos desencadeados numa pessoa quando esta cheira ou come alimentos favoritos desenvolvem uma salivação maior do que quando uma pessoa não gosta do cheiro ou da comida. A área do cérebro que regula o apetite está localizada nas proximidades dos centros parassimpáticos do hipotálamo anterior, e o seu funcionamento é largamente gerido em resposta a sinais das áreas reservadas ao sabor e ao cheiro dos córtex gustatório e olfativo e amígdalas. A salivação também ocorre em

resposta a reflexos originados no estômago e no intestino delgado, particularmente quando são ingeridos alimentos irritantes ou quando uma pessoa se encontra nauseada devido a alguma anormalidade gastrointestinal. A saliva, quando ingerida, ajuda a remover este fator irritante diluindo ou eliminando as substâncias irritantes. A estimulação simpática também pode aumentar a salivação ainda que, em quantidades menores que a estimulação parassimpática. Um fator secundário que também afeta a secreção salivar é o suprimento de sangue para as glândulas, uma vez que a secreção requer nutrientes adequados ao sangue. Desta forma, o sistema nervoso parassimpático distribui sinais nervosos que induzem a salivação abundante, que por sua vez dilata diretamente os vasos sanguíneos (Davenport, 1966; Guyton & Hall, 2006).

Ainda que a secreção salivar seja maioritariamente controlada pelo sistema nervoso parassimpático, o sistema nervoso simpático induz algumas mudanças na composição de saliva, no entanto, tem pouca influência no volume de produção (Barrett et al., 2012).

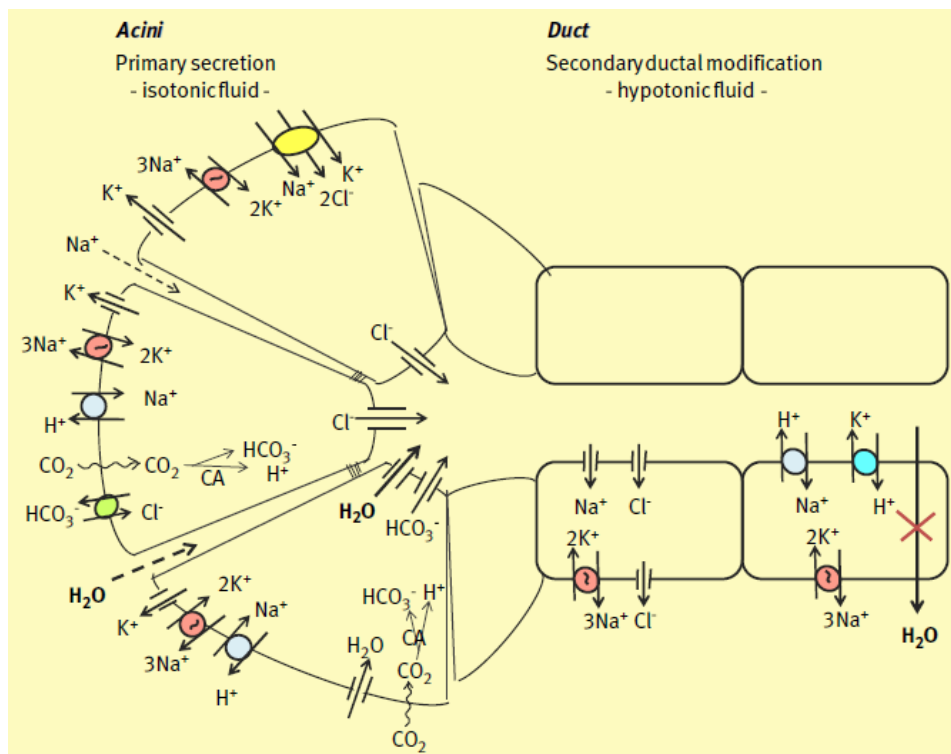


Figura 1 - Dois estágios do processo de secreção salivar. Adaptado de Varga, 2015

Tumores das Glândulas Salivares

A patologia das glândulas salivares é diversa, incluindo doenças infecciosas, inflamatórias e neoplásicas. A sua representação clínica prende-se normalmente com o aumento de volume das glândulas, mais evidente na GP (Bradley & O'Hara, 2015).

Os sintomas mais comuns associados a tumores das glândulas salivares são dispneia, disfagia e obstrução aguda das vias aéreas (Passi, Ram, Dutta, & Revansidha Malkunje, 2017).

Ainda que raros, os tumores das glândulas salivares constituem um campo importante na patologia oral/maxilofacial, correspondendo a cerca de 2,5%-6% das neoplasias da cabeça e pescoço. Cerca de 84,3%-90,5% são benignos (Miao et al., 2015; Queiroz et al., 2014).

A diversidade dos aspetos histológicos das neoplasias das glândulas salivares causa grande dificuldade em termos de classificação universal (Queiroz et al., 2014).

Diagnóstico das Glândulas Salivares

Diferentes métodos imagiológicos podem ser utilizados para abordar doenças das glândulas salivares, como por exemplo: Ecografia, Citologia Aspirativa por Agulha Fina (CAAF), Ressonância Magnética imagiológica (RMi) e Tomografia Computorizada (TC) (Dhir, David & Dhaduti, 2015).

As radiografias possuem um papel histórico na investigação de patologias das glândulas salivares, predominantemente no diagnóstico de cálculos nos ductos da glândula submandibular, uma vez que 90% destes cálculos são radiopacos. A sialografia é um exame complementar de diagnóstico tradicionalmente utilizado para diagnóstico de doenças inflamatórias da glândula submandibular, ainda que tenha sido substituído pela sialografia por ressonância magnética e pelas ecografias. A CAAF consegue alcançar 90% dos cálculos dos ductos salivares e pode, por sua vez, caracterizar tumores salivares de forma detalhada, no entanto, é limitada pela mandíbula na obtenção de uma boa visão do lóbulo parotídeo profundo (Bradley & O'Hara, 2015; Zhang et al., 2010).

Comparando a TC com a RMi, a primeira é mais acessível e barata, porém as imagens podem ser distorcidas por artefactos dentários. Por sua vez, a RMi fornece

imagens de qualidade superior de tecidos moles superiores e uma definição mais nítida das relações anatómicas com os nervos cranianos (Bradley & O'Hara, 2015).

A ecografia é o meio de escolha para investigação de doenças das glândulas salivares major, uma vez que é rápido, económico e permite um acesso à glândula que pode ser feito sem radiação ionizante. Este meio complementar de diagnóstico pode também ser utilizado como guia imagiológica para uma CAAF da mesma glândula e biópsia do núcleo (Dhir et al., 2015).

Em relação à GP, a TC, a RMI e a ecografia de alta resolução são os exames utilizados principalmente para avaliação das patologias destas glândulas. Radiografias e sialografias com injeção de contraste são raramente utilizados nesta avaliação (Bag et al., 2015).

Por sua vez, no diagnóstico e tratamento da sialolitíase e inflamação da glândula submandibular, têm sido utilizadas mais recentemente, também as sialendoscopias (Zhang et al., 2010).

A escolha do exame complementar de diagnóstico imagiológico depende do protocolo, das características clínicas e da zona da patologia. No entanto, apenas a cirurgia providencia certezas histológicas da natureza do tumor e previne a degeneração maligna, a infeção nodular e danos no nervo facial (Dhir et al., 2015).

A TC é também um dos principais métodos imagiológicos utilizada para aceder a tumores das glândulas salivares, uma vez que permite a deteção de lesões e acesso à sua extensão e características assim como a sua relação com as estruturas adjacentes (Dhir et al., 2015).

Prevalência

Como anteriormente dito, os tumores das glândulas salivares constituem 2,5%-6% de todos os tumores da cabeça e pescoço. Cerca de 80%-90% destes tumores desenvolvem-se nas glândulas salivares maior e apenas 10% ocorrem nas glândulas salivares minor (Passi et al., 2017; Kaul et al., 2017).

Devido à elevada diversidade histológica que se traduz na diferenciação de inúmeros tipos celulares e na sua disposição, os tumores das glândulas salivares são consideradas das neoplasias mais complexas do corpo humano (Lima & Freitas, 2005).

Em 2008, foi realizado um estudo por Zamarro e Royo, onde determinaram a prevalência de tumores benignos e malignos nas glândulas salivares entre 1998 até 2008 no Hospital Obispo Palanco, em Espanha. Foram diagnosticados 63 tumores das glândulas salivares sendo que 2 deles em glândulas ectópicas no canal auditivo externo, 39 eram benignos e 24 eram malignos. Como ilustrado na Figura 2, foram associados 42 tumores à GP, 12 à glândula submandibular e 7 ao palato mole. A média de idade dos pacientes com tumores benignos ronda os 54 anos enquanto a média de idade dos pacientes com tumores malignos é cerca de 80 anos, como se pode comprovar na Figura 3 (Lahoz Zamarro, Galve Royo, & Galve Royo, 2009).

Em relação aos diferentes tipos de tumores diagnosticados descritos nas Figuras 4 e 5, a grande maioria dos tumores benignos são APs, seguidos dos tumores de Whartin e em menor número, os oncocitomas, mioepiteliomas e 1 lipoma. Relativamente aos tumores malignos, diagnosticou-se em maior quantidade, o carcinoma das células escamosas, linfomas, existindo também 1 carcinosarcoma, 1 carcinoma adenoide misto, 1 melanoma, 1 mieloma e 1 tumor maligno misto (Zamarro et al., 2009).

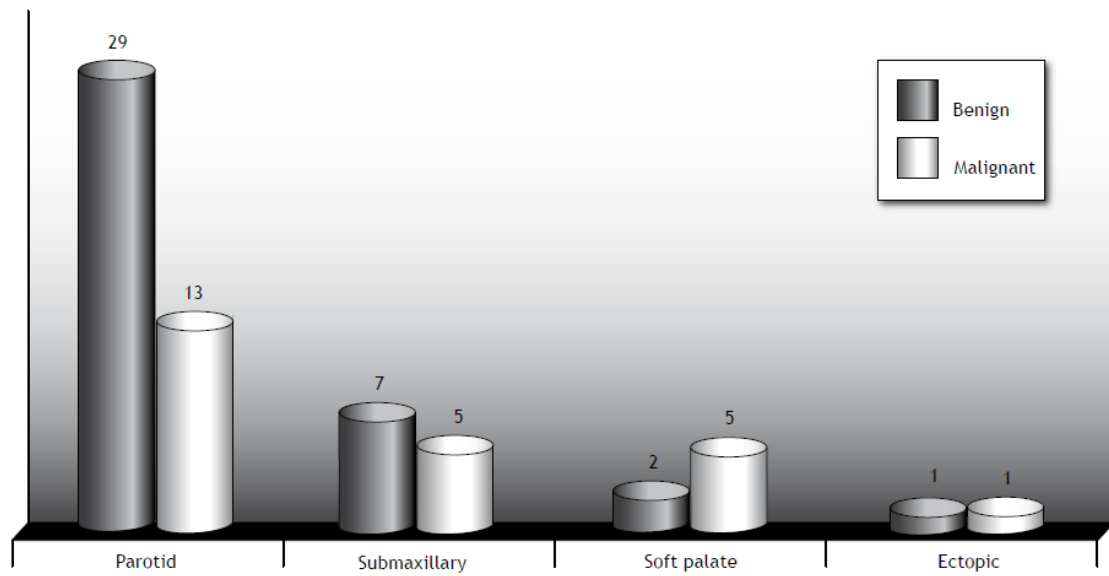


Figura 2 - Localização dos tumores das glândulas salivares. Adaptado de Zamarro et al., 2009

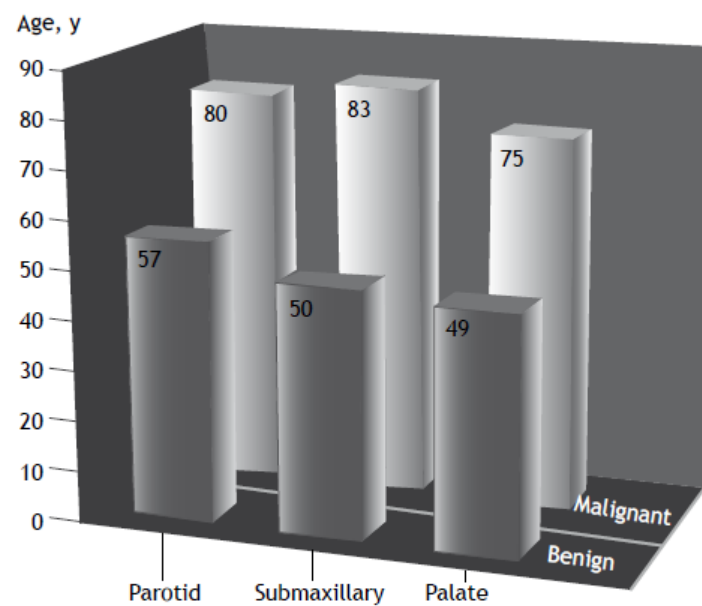


Figura 3 - Idade média de pacientes com tumores benignos e malignos. Adaptado de Zamarro et al., 2009

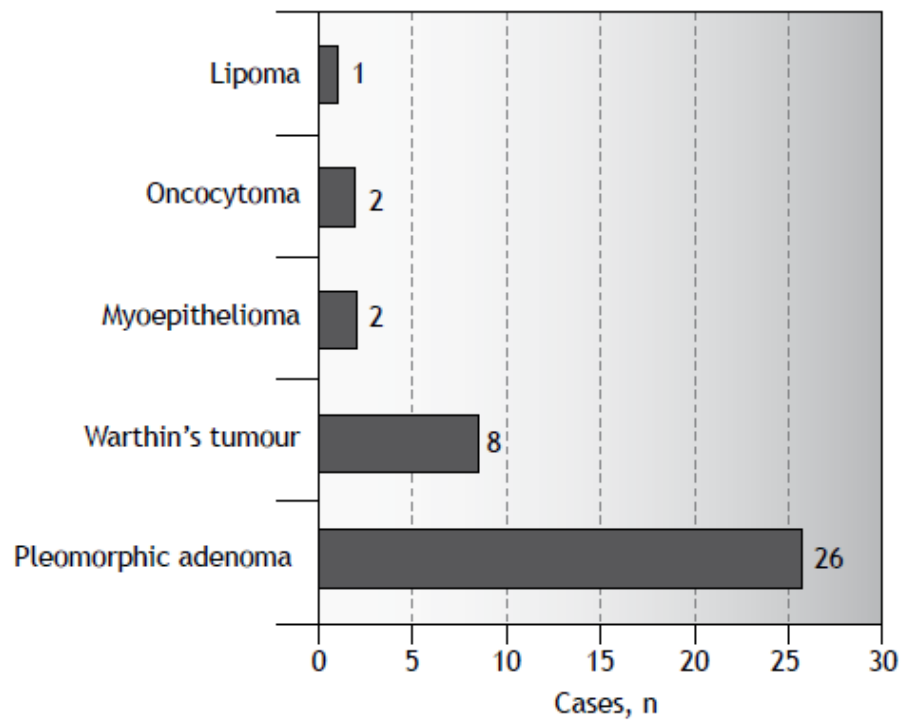


Figura 4 - Tumores benignos. Adaptado de Zamarro et al., 2009

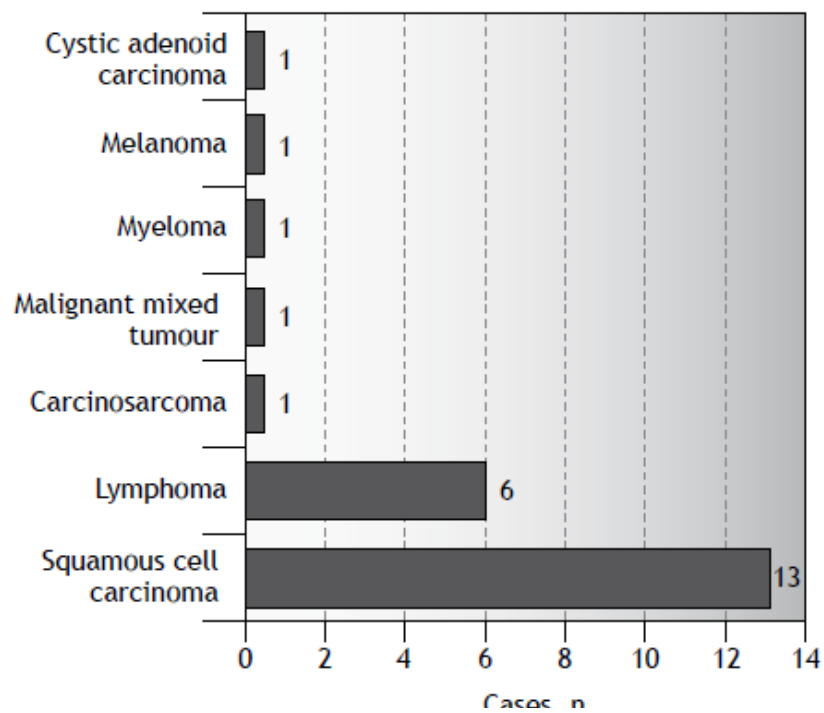


Figura 5 - Tumores malignos. Adaptado de Zamarro et al., 2009

Em 2014, foi realizado um outro estudo por Puebla et al., com o objetivo de realizar uma análise retrospectiva dos tumores benignos das glândulas salivares. Foram observados 372 tumores benignos das glândulas salivares, diagnosticados entre 2000 e 2010, no serviço de patologia do Hospital Universitário de Reina Sofia, em Espanha. Foi recolhida informação relacionada com o tamanho, região anatômica, idade e género (Puebla, Salobreña, Rojas, Fernández, Saint-Gerons, 2014).

Destes 372 tumores benignos, observaram-se os seguintes resultados, também descritos na figura em baixo:

- 233 adenomas pleomórficos
- 85 tumores de whartin
- 24 mioepiteliomas
- 12 quistoadenomas
- 7 adenomas canaliculares
- 4 adenomas das células basais
- 3 linfadenomas sebáceos
- 2 oncocitomas
- 2 papilomas intraductais

Diagnóstico	Frequência global	Percentagem global	Género				Localização					
			Homem		Mulher		Parótida		Submandibular		G. S. minor	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
A. canalicular	7	1,9%	4	2,1%	3	1,6%	3	1%	1	3,6%	3	8,1%
A. das células basais	4	1,1%	1	0,5%	3	1,6%	3	1%	0	0%	1	2,7%
A. pleomórfico	233	62,6%	85	45,5%	148	80%	195	63,5%	22	78,6%	16	43,2%
Cistoadenoma	12	3,2%	6	3,2%	6	3,2%	6	2%	2	7,1%	4	10,8%
Linfadenoma sebáceo	3	0,8%	1	0,5%	2	1,1%	3	1%	0	0%	0	0%
Mioepitelioma	24	6,5%	11	5,9%	13	7%	11	3,6%	1	3,6%	12	32,4%
Oncocitoma	2	0,5%	2	1,1%	0	0%	1	0,3%	1	3,6%	0	0%
Papiloma intraductal	2	0,5%	1	0,5%	1	0,5%	1	0,3%	0	0%	1	2,7%
Tumor de Warthin	85	22,8%	76	40,6%	9	4,9%	84	27,4%	1	3,6%	0	0%
Total	372	100%	187	100%	307	100%	307	100%	28	100%	37	100%

Figura 6 - Distribuição dos tumores por diagnóstico, género e localização. Adaptado de Puebla et al., 2014

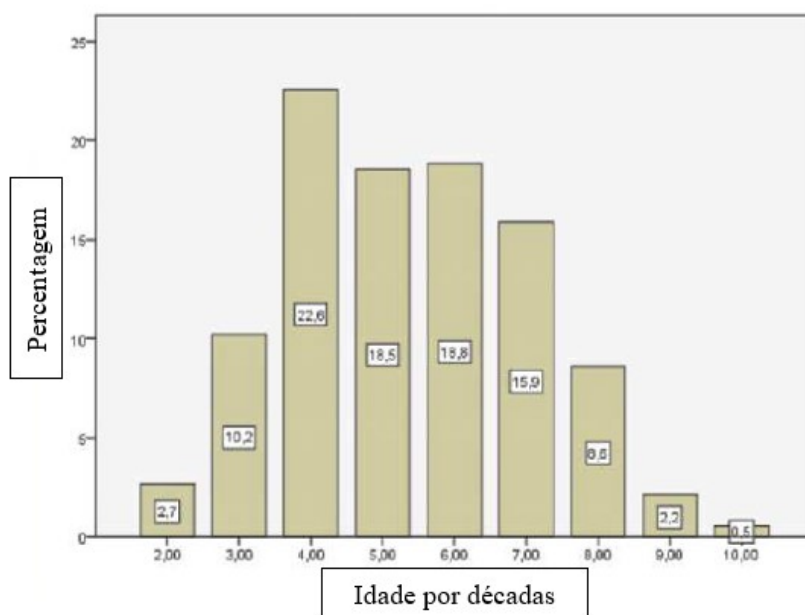
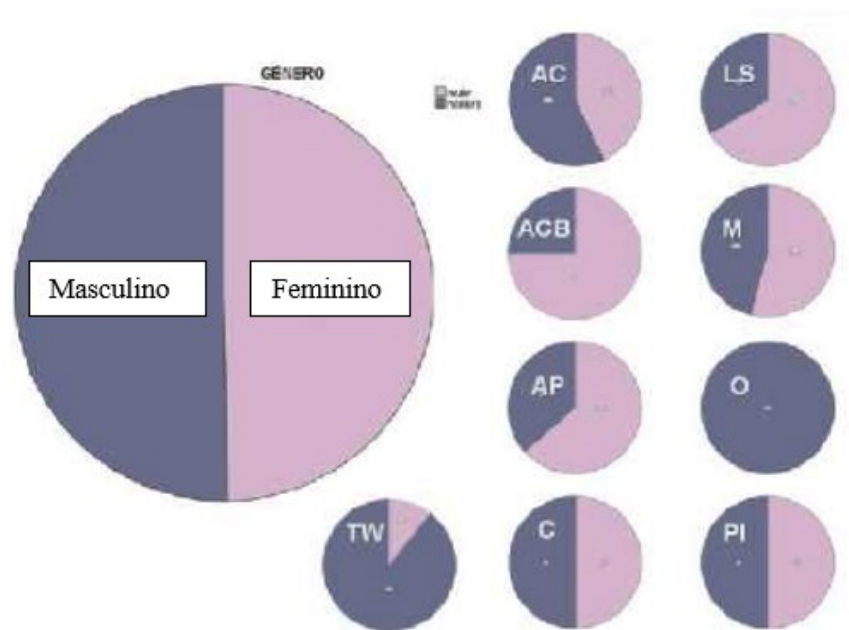
Em relação ao tamanho, como descrito da Figura 7, os tumores de Whartin foram os tumores com maior dimensão. Os papilomas intraductais e adenomas canaliculares foram geralmente os tumores com menor dimensão ainda que tenha sido diagnosticado um mioepitelioma com 0,3 cm. Estes resultados estão descritos na figura em baixo assim como a idade média relacionada com o sexo (Puebla et al., 2014).

Diagnóstico	Tamanho médio			Idade média		
	Homem	Mulher	Média global	Homem	Mulher	Média global
A. Canalicular	1,02	1,77	1,34	59,6	43,3	52,7
A. das Células Basais	1,5	1,73	1,68	63	64	63,8
A. Pleomórfico	2,3	2,17	2,22	43,7	43,5	43,6
Cistoadenoma	1,61	1,03	1,67	46,3	44,5	45,4
Linfoadenoma sebáceo	5	1,25	2,5	34	29	30,7
Mioepitelioma	2,37	2,19	2,28	48	47,6	47,8
Oncocitoma	2,05	0	2,05	55	-	55
Papiloma intraductal	2	0,7	1,35	84	81	82,5
Tumor de Whartin	3,23	2,58	3,16	59,5	54,8	59
Total	2,64	2,15	2,39	51,7	44,7	48

Figura 7 - Tamanho e Idade média dos tumores benignos. *Adaptado de Puebla et al., 2014*

Relativamente à prevalência por género, como se pode comprovar na Figura 8, observou-se de maneira geral, uma maior tendência para o sexo masculino. Ao analisar os resultados por diagnóstico, observou-se uma predominância feminina para o adenoma pleomórfico, linfadenoma sebáceo e adenoma das células basais, enquanto os tumores de Whartin e oncocitoma demonstraram uma predileção para o sexo masculino (Puebla et al., 2014).

O estudo compreendeu idades entre os 12 e os 91 anos, com uma maior prevalência na década 40 e atingindo o pico máximo entre os 40 e os 50 anos, como descrito na Figura 9 (Puebla et al., 2014).



Em relação à localização, como se pode comprovar na Figura 10, a Parótida foi a glândula mais afetada com 82,5% dos casos, 307 tumores. A glândula submandibular registou 7,5% dos casos, 28 tumores. Os restantes 37 tumores distribuíram-se pelas

glândulas salivares minor da cavidade oral. Não foi diagnosticado nenhum tumor na glândula sublingual no estudo realizado (Puebla et al., 2014).

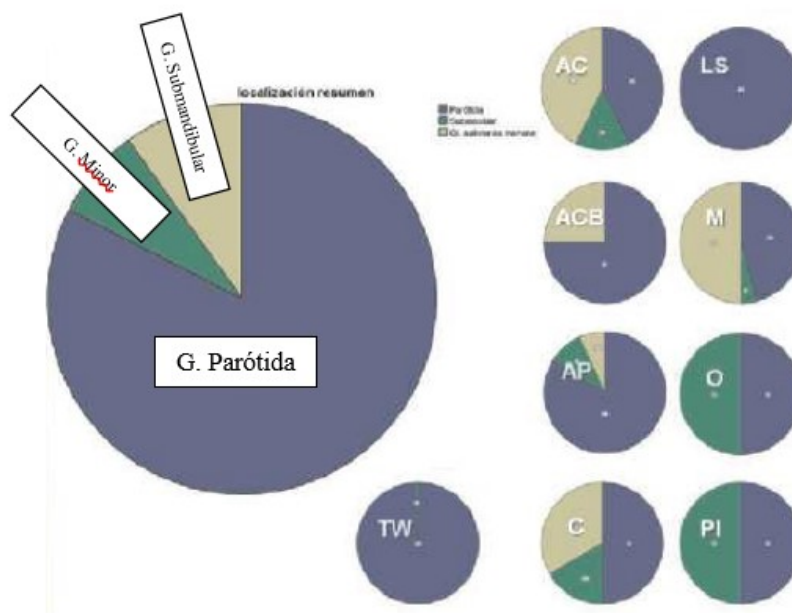


Figura 10 - Localização dos tumores. Adaptado de Puebla et al., 2014

Por fim, foi realizado um outro estudo por Lima e Freitas, 2005, no laboratório de Patologia e Citologia em Aracaju, no Brasil, com o objetivo de realizarem um levantamento epidemiológico das neoplasias nas glândulas salivares (Lima & Freitas, 2005).

Foram observados 245 casos de neoplasias das glândulas salivares major e minor. Como descrito na Figura 11, as neoplasias benignas foram mais prevalentes, pelo que o AP foi a mais comum. Em relação às neoplasias malignas, houve prevalência para o carcinoma adenoide cístico, carcinoma das células acinares e carcinoma mucoepidermóide (Lima & Freitas, 2005).

Tipo Histológico	Número(n)	Total	Percentual(%)
Adenoma Pleomórfico	168		68,57
Tumor de Warthin	17		6,94
Adenoma Canalicular	2		0,82
Carcinoma Adenóide Cístico	13		5,31
Carcinoma de Células Acinares	12		4,90
Carcinoma Mucoepidermóide	11		4,49
Carcinoma em Adenoma Pleomórfico	9		3,67
Adenocarcinoma	9		3,67
Carcinoma de Células Escamosas	2		0,82
Carcinoma do Ducto Salivar	1		0,41
Carcinoma de Células Sebáceas	1		0,41
Total	245		100,00

Figura 11 - Distribuição quantitativa das neoplasias benignas e malignas. Adaptado de Lima & Freitas, 2005

Em relação à localização descrita nas Figuras 12 e 13, as glândulas salivares major, principalmente a GP, foram as mais atingidas, tanto pelas neoplasias benignas como pelas neoplasias malignas, com uma percentagem de 61,6%. A glândula submandibular foi a segunda glândula major mais afetada, pelo que existiram apenas dois casos na glândula sublingual (Lima & Freitas, 2005).

Tipo Histológico	Glândulas Salivares				Total (n) %
	Parótida (n - %)	Submandibular (n - %)	Sublingual (n - %)	Menores (n - %)	
Adenoma Pleomórfico	106 – 86,18	37 – 97,37	2 – 100,00	23 – 95,83	168 – 89,94
Tumor de Warthin	16 – 13,01	1 – 2,63	-	-	17 – 9,09
Adenoma Canalicular	1 – 0,81	-	-	1 – 4,17	2 – 1,07
Total	123 – 100,00	38 – 100,00	2 – 100,00	24 – 100,00	187 – 100,00

Figura 12 - Distribuição das neoplasias benignas em relação à localização. Adaptado de Lima & Freitas, 2005

Tipo Histológico	Glândulas Salivares				Total (n) %
	Parótida (n - %)	Submandibular (n - %)	Sublingual (n - %)	Menores (n - %)	
Carcinoma Adenóide Cístico	2 - 7,14	3 - 37,50	-	8 - 36,36	13 - 22,41
Carcinoma de Células Acinares	5 - 17,86	4 - 50,00	-	3 - 13,64	12 - 20,69
Carcinoma Mucoepidermóide	5 - 17,86	-	-	6 - 27,27	11 - 18,97
Carcinoma em Adenoma Pleomórfico	8 - 28,57	-	-	1 - 4,55	9 - 15,52
Adenocarcinoma	4 - 14,29	1 - 12,50	-	4 - 18,18	9 - 15,52
Carcinoma de Células Escamosas	2 - 7,14	-	-	-	2 - 3,45
Carcinoma do Ducto Salivar	1 - 3,57	-	-	-	1 - 1,72
Carcinoma de Células Sebáceas	1 - 3,57	-	-	-	1 - 1,72
Total	28-100,00	8-100,00	-	22-100,00	58-100,00

Figura 13 - Distribuição das neoplasias malignas em relação à localização. Adaptado de Lima & Freitas, 2005

Como ilustrado nas Figuras 14 à 19, o sexo feminino mostrou uma prevalência maior que o masculino, numa razão de 1,6:1 com uma incidência maior na 3ª década de vida em relação às neoplasias benignas, e na 7ª década nas neoplasias malignas. A raça branca demonstrou uma incidência maior que as raças negra e mulata (Lima & Freitas, 2005).

Tipo Histológico	Sexo		Total (n) %
	Feminino (n - %)	Masculino (n - %)	
Adenoma Pleomórfico	114 - 97,44	54 - 77,14	168 - 89,94
Tumor de Warthin	2 - 1,71	15 - 21,43	17 - 9,09
Adenoma Canalicular	1 - 0,85	1 - 1,43	2 - 1,07
Total	117 - 100,00	70 - 100,00	187 - 100,00

Figura 14 - Distribuição das neoplasias benignas em relação ao gênero. Adaptado de Lima & Freitas, 2005

Tipo Histológico	Sexo		Total (n) %
	Feminino (n - %)	Masculino (n - %)	
Carcinoma Adenóide Cístico	9 - 25,00	4 - 18,18	13 - 22,41
Carcinoma de Células Acinares	8 - 22,22	4 - 18,18	12 - 20,69
Carcinoma Mucoepidermóide	6 - 16,67	5 - 22,73	11 - 18,97
Carcinoma em Adenoma Pleomórfico	7 - 19,44	2 - 9,09	9 - 15,52
Adenocarcinoma	3 - 8,33	6 - 27,27	9 - 15,52
Carcinoma de Células Escamosas	2 - 5,56	-	2 - 3,45
Carcinoma do Ducto Salivar	-	1 - 4,55	1 - 1,72
Carcinoma de Células Sebáceas	1 - 2,78	-	1 - 1,72
Total	36 - 100,00	22 - 100,00	58 - 100,00

Figura 15 - Distribuição das neoplasias malignas em relação ao gênero. Adaptado de Lima & Freitas, 2005

Adenoma Pleomórfico vs Carcinoma ex-Adenoma Pleomórfico

Tipo Histológico	Idade em Décadas									Total	
	1-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	(n)	%
Adenoma Pleomórfico	2	18	36	28	28	25	15	6	3	161	89,94
Tumor de Warthin	-	-	-	-	2	7	4	2	1	16	8,94
Adenoma Canalicular	-	-	1	-	-	1	-	-	-	2	1,12
Total	2	18	37	28	30	33	19	8	4	179*	100,00

Figura 16 - Distribuição das neoplasias benignas em relação à idade. Adaptado de Lima & Freitas, 2005

Tipo Histológico	Idade em Décadas									Total	
	1-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	(n)	%
Carcinoma Adenóide Cístico	-	-	-	4	1	1	5	2	-	13	22,81
Carcinoma de Células Acinares	-	-	-	2	2	1	4	2	1	12	21,05
Carcinoma Mucoepidermóide	-	2	1	1	3	-	2	2	-	11	19,30
Carcinoma em Adenoma Pleomórfico	-	-	-	1	1	3	1	1	2	9	15,79
Adenocarcinoma	-	-	-	2	-	2	3	1	1	9	15,79
Carcinoma de Células Escamosas	-	-	-	-	1	1	-	-	-	1	1,75
Carcinoma de Ducto Salivar	-	-	-	-	1	1	-	-	-	1	1,75
Carcinoma de Células Sebáceas	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1,75
Total	0	2	1	10	8	9	15	8	4	57*	100,00

Figura 17 - Distribuição das neoplasias malignas em relação à idade. Adaptado de Lima & Freitas, 2005

Tipo Histológico	Raça			Total	
	Branca (n – %)	Parda (n – %)	Negra (n – %)	(n)	%
Adenoma Pleomórfico	59 – 92,19	46 – 92,00	9 – 90,00	114	91,94
Tumor de Warthin	5 – 7,81	3 – 6,00	-	8	6,45
Adenoma Canalicular	-	1 – 2,00	1 – 10,00	2	1,61
Total	64 – 100,00	50 – 100,00	10 – 100,00	124*	100,00

Figura 18 - Distribuição das neoplasias benignas em relação à raça. Adaptado de Lima & Freitas, 2005

Tipo Histológico	Raça			Total	
	Branca (n – %)	Parda (n – %)	Negra (n – %)	(n)	%
Carcinoma Adenóide Cístico	5 – 22,73	4 – 26,67	-	9	24,32
Carcinoma de Células Acinares	5 – 22,73	3 – 20,00	-	8	21,62
Carcinoma Mucoepidermóide	4 – 18,48	3 – 20,00	-	7	18,92
Carcinoma em Adenoma Pleomórfico	5 – 22,73	2 – 13,33	-	7	18,92
Adenocarcinoma	1 – 4,55	3 – 20,00	-	4	10,81
Carcinoma de Células Escamosas	1 – 4,55	-	-	1	2,70
Carcinoma do Ducto Salivar	1 – 4,55	-	-	1	2,70
Carcinoma de Células Sebáceas	-	-	-	-	-
Total	22 – 100,00	15 – 100,00		37*	100,00

Figura 19 - Distribuição das neoplasias malignas em relação à raça. Adaptado de Lima & Freitas, 2005

Adenoma Pleomórfico

O AP é a neoplasia mais comum das glândulas salivares major e minor, originalmente chamado de tumor misto benigno em 1866. A alteração do nome para AP foi sugerido em 1948 pois o termo descreve as bases embriológicas destes tumores, originadas a partir de tecido epitelial e conjuntivo. A descrição microscópica foi aplicada em 1874, ao observar-se uma variedade de células como principal característica do AP, não só entre diferentes amostras, mas também em diferentes partes da mesma amostra. O seu nome deriva então da forma “arquitetônica” pleomórfica observada sob microscopia. Ainda que tenha uma origem exclusivamente do tecido epitelial, a variedade dos componentes remete para uma aparência mesenquimal como resultado da produção de secreção pelas próprias células dos tumores, que podem ser ductais ou mioepiteliais (Passi et al., 2017; Queiroz et al., 2014).

Existe a possibilidade da sua etiologia estar relacionada com uma combinação de componentes ductais e células mioepiteliais, não sendo desta forma relacionado com um fator traumático (Silva, Barbosa Guimarães, Ferraro-Bezerra, & Heitz, 2007).

Corresponde a cerca de 60%-73% de todos os tumores das glândulas salivares, cerca de 80%-90% desenvolvem-se nas glândulas salivares major e apenas 10% ocorrem nas glândulas salivares minor. Afeta principalmente a GP com uma prevalência de cerca de 70%-80%. A glândulas submandibular e sublingual apresentam uma prevalência de 8% e 1%, respetivamente (Omisakin, Ajike, & Ayuba, 2017; Passi et al., 2017; Kaul et al., 2017).

Aproximadamente 90% dos tumores da GP desenvolvem-se no lóbulo superficial, lateralmente ao nervo facial, enquanto os restantes 10% estão associados ao lóbulo profundo, que se encontra alojado na zona inferior ao nervo facial (Dhir et al., 2015; Gupte, Sorathia, Shetye, & Shinde, 2014).

Em relação às glândulas salivares minor, a zona do palato, mais propriamente na junção do palato duro com o palato mole, é a zona de maior prevalência do AP, uma vez que existe nestes locais uma maior concentração de glândulas, com cerca de 42%-54% de probabilidade de ocorrência. Os lábios são a segunda região mais afetada com 21%-25% de prevalência, seguidos pela mucosa oral com 11%-15% (Azenha, Marzola, Maurício Capelari, & Guzman, 2009; Geetha, Deepa, Umashankara, & Kithikumar, 2015;

Queiroz et al., 2014).

Encontram-se também localizadas noutras regiões, ainda que em minoria, da cavidade oral, como na mucosa bucal, língua, pavimento da boca, palato mole, úvula, amígdalas, faringe, gengiva e área retromolar. Outras zonas afetadas podem ser o pescoço, a cavidade nasal e o canal auditivo externo. Ainda que raramente, pode afetar também a laringe, epiglote e traqueia (Queiroz et al., 2014; Geetha et al., 2015; Passi et al., 2017).

O AP pode também desenvolver-se em áreas cervico-faciais pouco comuns, como por exemplo, nos espaços intraósseos e nas glândulas lacrimal e mamária. Esta informação é importante para a realização de um diagnóstico diferencial de tumores na região da cabeça e pescoço (Queiroz et al., 2014).

Cerca de dois terços dos pacientes afetados são mulheres e maioritariamente entre as décadas 40 e 50 de vida, no entanto, os APs são encontrados em ambos os sexos em qualquer idade (Espinosa, Fernández-Valle, Lequerica-Fernández, de Villalaín, & de Vicente, 2018; Queiroz et al., 2014).

Também se classifica como a neoplasia mais comum das glândulas salivares nas crianças representando cerca de 66%-90% dos tumores das glândulas salivares, ainda que sejam raros (Passi et al., 2017; Queiroz et al., 2014).

Diagnóstico

O AP é um tumor de evolução lenta, pelo que o diagnóstico é realizado, na grande maioria dos pacientes, quando começam a interferir com as funções fisiológicas do próprio, como por exemplo, durante a mastigação, deglutição e fala (Azenha et al., 2009).

É necessário um diagnóstico baseado em características clínicas, pelo que a biópsia incisional é contra-indicada para evitar o derramamento das células tumorais (Geetha et al., 2015; Passi et al., 2017; Kaul et al., 2017).

O diagnóstico do AP é complexo devido à elevada variedade no comportamento histológico e biológico do tumor. É realizado com base na observação objetiva e na história clínica detalhada, ainda que um exame histopatológico seja essencial. Os exames imagiológicos, principalmente as técnicas tomográficas, têm demonstrado um papel de elevada importância no estabelecimento da origem, localização e limites da lesão, tornando-se relevantes na realização de um diagnóstico diferencial e plano de tratamento do AP nas glândulas salivares (Miao et al., 2015).

A ortopantomografia fornece informações sobre formação de calcificações nos gânglios linfáticos e por vezes de destruição óssea (Kamal & Othman, 1997).

A radiografia convencional é limitada, sendo útil apenas na triagem de lesões adjacentes a tecido mineralizado. As ecografias de alta definição, a RMi e a TC são as técnicas imagiológicas mais utilizadas para avaliação das massas das glândulas salivares major. A ecografia é considerada o método imagiológico de diagnóstico de primeira linha, para acesso aos gânglios linfáticos e lesões no tecido mole nas regiões da cabeça e pescoço, incluindo as glândulas salivares (Miao et al., 2015; Queiroz et al., 2014).

As ecografias, apesar de não serem invasivas estão limitados pela avaliação de espaços profundos na região da cabeça e pescoço, particularmente pela interposição de osso. São úteis na diferenciação de lesões intraglandulares e extraglandulares. Têm também as vantagens de serem de fácil utilização e económicas. Além disto, podem fornecer informações mais detalhadas sobre a extensão da lesão, limites, ecogenicidade, macrovascularidade (pela utilização do Doppler colorido) e microvascularização (utilizando ecografias com contraste), e, utilizando também, mais recentemente, a rigidez das lesões. A TC é particularmente recomendada para identificar lesões localizadas profundamente na região da cabeça e pescoço, sendo de elevada importância na

identificação de osso cortical invasivo e presença de calcificações e áreas de necrose no interior da massa tumoral. A RMI é uma técnica tomográfica que oferece alta definição de tecido mole, permitindo diferenciação entre lesões e melhor distinção entre os detalhes da lesão da glândula salivar e o tecido adjacente à mesma glândula, assim como perceber a potencial proximidade ou conflito com o nervo facial e avaliar os nódulos linfáticos profundos quando existe suspeita de lesões malignas. A RMI possui a vantagem de permitir a visualização dos planos axial e coronal comparando com a TC. A CAAF é outro meio de diagnóstico que pode ser utilizado de modo a determinar se o tumor é benigno ou não, porém, não serve para definir o tratamento. A sua precisão é de cerca de 94.9%, pelo que este método de diagnóstico deve ser realizado em todos os pacientes com neoplasias das glândulas salivares. O diagnóstico definitivo do AP é consecutivamente alcançado por exame histopatológico. Ainda que seja um tumor benigno, este exame é de extrema importância pois as características clínicas desta lesão são semelhantes às características presentes em lesões malignas (Chin-Shaw Tsai & Hsu, 2002; Kamal & Othman, 1997; Leverstein, Tiwari, Snow, Van der Wal, & Van der Waal, 1997; Miao et al., 2015; Omisakin et al., 2017; Queiroz et al., 2014).

É, portanto, fundamental, uma história clínica detalhada assim como anotar as queixas do paciente, um exame objetivo bem realizado, exames complementares de diagnóstico e achados microscópicos para um bom diagnóstico (Azenha et al., 2009; Kamal & Othman, 1997).

A diversidade e variedade do seu comportamento biológico pode apresentar dificuldades no diagnóstico e classificação. Na grande maioria dos casos, diagnósticos precoces resultam num tratamento mais conservador e num melhor prognóstico para o paciente (Queiroz et al., 2014).

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial do AP das glândulas salivares minor da bochecha inclui abscesso do espaço bucal, hemangioma, cisto dermóide, lipoma, neurofibroma, rabdomiossarcoma, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma adenoide cístico, fibroma, tórus palatino, neurolemmoma e Carcinoma ex- Adenoma Pleomórfico e reação a um

corpo estranho (Geetha et al., 2015; Omisakin et al., 2017).

Características Clínicas

Clinicamente, o AP é descrito como uma lesão nodular única com uma superfície lisa que não entra em contacto com tecidos adjacentes. Corresponde a uma massa unilateral firme que pode aumentar de tamanho, como ilustrado na Figura 22, se não for tratada e apresenta um crescimento lento e assintomático (Passi et al., 2017; Queiroz et al., 2014).

Na maioria dos casos não apresenta ulceração na mucosa, como observado na Figura 21. Ainda que se ocorrer trauma, este pode desenvolver ulceração secundária (Queiroz et al., 2014).

Quando a ulceração não é originada por causas traumáticas, deve suspeitar-se de transformação maligna (Omisakin et al., 2017).

O AP possui também margens bem delimitadas, superfície lobulada, consistência endurecida, coloração avermelhada e pode ser móvel (Kaur & Bhogal, 2015; Tiago, Castro, Ricardo, Bühler, & Fava, 2003).

Os APs das glândulas salivares não envolvem dor e normalmente têm um crescimento lento. Por vezes o crescimento pode ser rápido, que por sua vez pode levar a uma suspeita de hemorragia no interior do tumor ou transformação maligna (Passi et al., 2017; Queiroz et al., 2014).

Em relação às glândulas salivares menor, a característica mais importante do AP prende-se na não existência de cápsula ou, se presente, apresentar uma espessura muito fina (Passi et al., 2017).

São também descritos como massas extensas, muitas vezes com aparência não homogénea, caracterizada por focos centrais de baixa atenuação de necrose, hemorragias e alterações císticas (Dhir et al., 2015).

Manifestam-se geralmente como lesões nodulares bem definidas que não apresentam dor. A sua consistência é firme e quando se encontra no palato, aparece fixo ao mesmo devido à natureza fortemente ligada à mucosa palatina. Possuem uma superfície lisa em forma de cúpula, arredondada ou oval. Nos lábios e na mucosa bucal, encontra-se móvel (Omisakin et al., 2017; Silva et al., 2007).

Normalmente, quando se encontra associado ao palato, como ilustrado na Figura

20, raramente atinge um tamanho maior que 1 a 2 cm de diâmetro, pois causa dificuldade na mastigação, fala e deglutição, sendo por isso detetado e tratado mais precocemente do que os APs das glândulas salivares major (Omisakin et al., 2017).

Em lesões maiores, podem estar presentes necrose, hemorragia e calcificação ou ossificação. A presença de áreas de necrose, mitoses atípicas, invasão dos tecidos e hialinização extensiva sugere a possibilidade de malignidade. Por outro lado, calcificações no interior da massa sugerem uma neoplasia benigna ou schwannoma ou carcinoma mucoepidermóide, ainda que menos frequentemente (Queiroz et al., 2014).

O AP não invade o osso, no entanto pode causar reabsorção óssea devido ao efeito da pressão (Omisakin et al., 2017).



*Figura 20 - Adenoma Pleomórfico ulcerado no palato.
Adaptado de Silva et al., 2007*



*Figura 21 - Adenoma Pleomórfico no palato.
Adaptado de Kaur & Bhogal, 2015*



*Figura 22 - Adenoma Pleomórfico na
parótida. Adaptado de Gupte et al., 2014*

Características Radiográficas

A aparência típica de uma TC do AP parotídeo tem sido relatada com a de um tumor esférico pequeno, suavemente marginado ou lobulado. Como a Figura 23 demonstra, são tumores bem definidos, lobulados e podem conter calcificações na imagem latente (Dhir et al., 2015).

São capazes de invadir e causar erosão no osso adjacente originando zonas de radiotransparência nas radiografias (Passi et al., 2017; Rawson, Kallalli, Gokul & Singh, 2016).

Geralmente os APs variam com o tamanho da lesão, porque os pequenos tumores parecem homogêneos e bem definidos com uma imagem aprimorada na RM, enquanto tumores maiores tendem a ter um contorno lobulado e são mais heterogêneos, consistindo de áreas necróticas e hemorrágicas. Na TC, a maioria dos pequenos APs são tumores esféricos bem circunscritos que geralmente têm uma atenuação maior quando comparados com a glândula parótida circundante. Ocasionalmente, podem possuir uma aparência cística na TC. Uma outra vantagem no diagnóstico de APs, é a possibilidade de calcificações distróficas poderem encontrar-se no interior da lesão (Curtin, 2007).

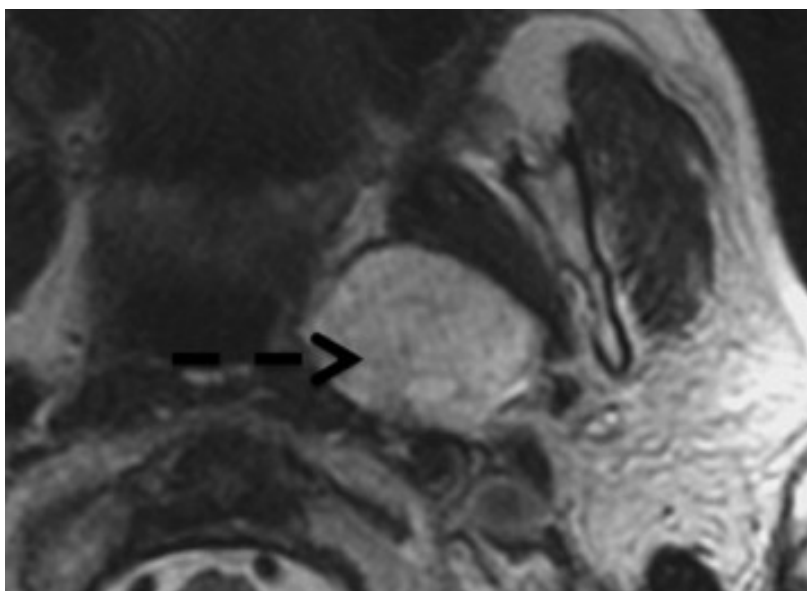


Figura 23 - Adenoma Pleomórfico numa RMi. Adaptado de Curtin, 2007

Características Histológicas

A heterogeneidade de um tumor refere as suas diferenças celulares. É essencial compreender a heterogeneidade de um tumor uma vez que a presença de subpopulações diferentes com diversas características, incluindo morfologia celular, histologia do tumor, marcadores citogénicos, taxa de crescimento e sensibilidade aos agentes terapêuticos influenciam tanto o desenvolvimento da neoplasia como tratamento da mesma (Gomes, Galvão, Do Carmo, Pereira, & Gomez, 2016).

O termo pleomórfico refere-se à histogénese e histologia do tumor. O AP é um tumor com uma elevada variedade histopatológica, pelo que as suas características incluem a ocorrência de vários arranjos estruturais e arquitetónicos, assim como variações celulares em apenas uma amostra (Dhir et al., 2015; Queiroz et al., 2014).

O AP possui três componentes, as componentes celular epitelial, celular mioepitelial e mesenquimal. A identificação destes 3 componentes é essencial para o reconhecimento do AP (Dhir et al., 2015).

Estas três componentes encontram-se num estroma de natureza mixóide, condroide e até osteóide. Segundo Lima et al., o aspecto relacionado com a diversidade histológica presente nas neoplasias das glândulas salivares, está relacionado com a presença de células mioepiteliais nestas glândulas (Lima & Freitas, 2005; Queiroz et al., 2014).

Histologicamente é bifásico e é caracterizado por uma mistura de elementos epiteliais poligonais e mioepiteliais fusiformes numa estrutura variável que pode ser mucoide, mixóide, cartilaginosa ou hialina. Os elementos epiteliais podem ser dispostos em estruturas semelhantes a ductos, folhas, aglomerados ou fitas entrelaçadas, e consistem em células poligonais, fusiformes ou forma estrelada. Podem também distinguir-se áreas de metaplasia escamosa e pérolas epiteliais (Masilela, 2015; Passi et al., 2017).

As características histológicas normalmente incluem “lençóis” de células epiteliais, que por vezes formam ductos, tecido mixomatoso e cartilagem. As células mioepiteliais são típicas e normalmente poligonais com um citoplasma eosinofílico (Manor, Joshua, Brennan, & Bodner, 2012; Dhir et al., 2015).

O AP origina-se a partir da formação neoplásica do epitélio glandular dos ductos

salivares, apresentando elevado grau de pleomorfismo nos achados microscópicos, podendo apresentar-se parcial ou totalmente encapsulado. É rodeado por tecido glandular saudável que é comprimido à medida que o tumor cresce. É um tumor que não possui um envelope, mas é rodeado por uma pseudocápsula fibrosa de espessura variável. Podem ainda existir, infiltrações de células normais (Azenha et al., 2009; Foresta et al., 2014; Passi et al., 2017).

É frequente o epitélio formar estruturas císticas ou originar ninhos ou ilhas de células. Podem diferenciar-se células escamosas queratinizantes, células responsáveis pela produção de muco, que resultam num fundo hialino, mixomatoso e com zonas cartilaginosas e ósseas (Silva et al., 2007).

Em relação às lesões localizadas nas glândulas salivares menor, estas são histologicamente semelhantes às lesões das glândulas salivares maior, ainda que exista uma tendência nas lesões das glândulas menor para uma predominância celular com um mínimo de estroma e componentes cartilagíneos. Outra característica importante é que podem apresentar-se com um encapsulamento incompleto, particularmente ao longo da porção superficial das lesões localizadas no palato, abaixo da superfície epitelial. Ocasionalmente podem apresentar lesões extracapsulares vizinhas que, em cortes transversais, aparecem como áreas pedunculadas de crescimento externo à neoplasia principal (Queiroz et al., 2014).

As características histológicas do Adenoma Pleomórfico incluem:

- Ilhas de células fusiformes sobrepostas a um fundo mixóide;
- Camada interna de células epiteliais;
- Camada externa de células mioepiteliais.

São então identificados três subgrupos:

- Grupo mixóide (80% de estroma);
- Grupo celular (predominância mioepitelial);
- Grupo misto (clássico) (Passi et al., 2017).

As variantes histológicas do adenoma pleomórfico incluem adenoma pleomórfico com alteração lipomatosa, adenoma pleomórfico mixolómero, adenoma pleomórfico com diferenciação escamosa e tumor misto com metástase benigna (Geetha et al., 2015).

O AP pode também mostrar alterações nos componentes estromais e epiteliais, como metaplasia sebácea, lipocítica, oncocital e escamosa (Palma et al., 2017).

Nas Figuras 24-31 estão representadas algumas características histológicas do AP.

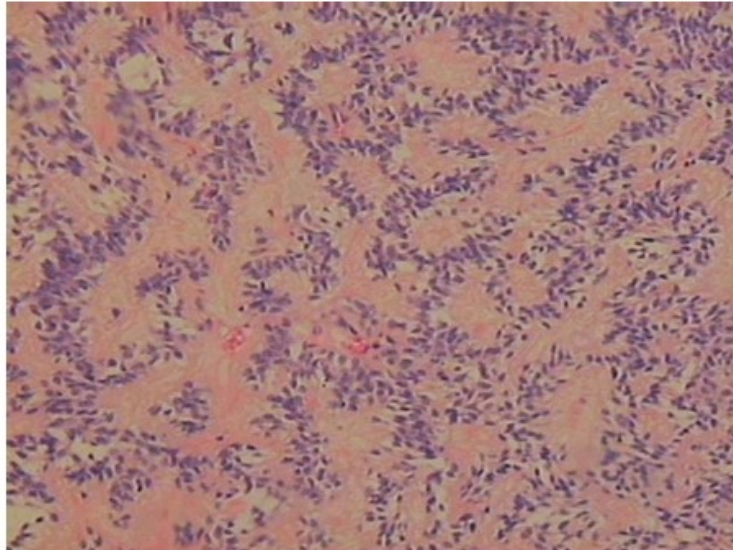


Figura 24 - Aspecto histológico do adenoma pleomórfico – Proliferação do epitélio circundado por tecido conjuntivo hialinizado. Adaptado de Silva et al., 2007

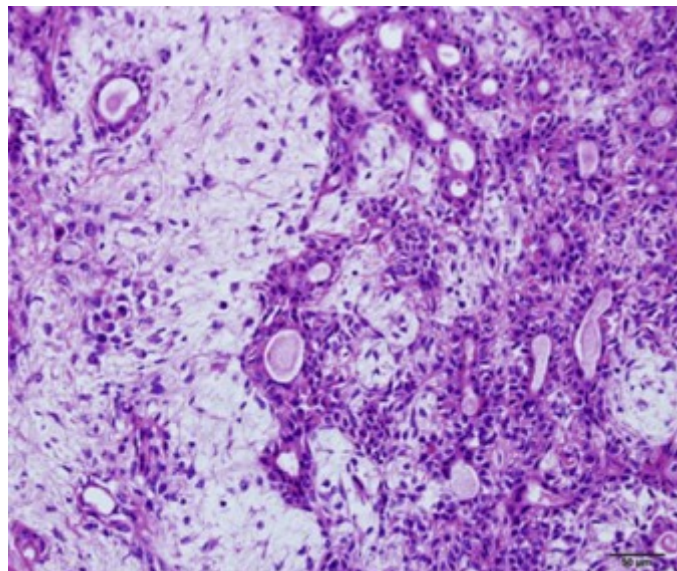


Figura 25 - Adenoma Pleomórfico composto por estruturas semelhantes a ductos num estroma mixomatoso. Adaptado de Wu et al., 2015

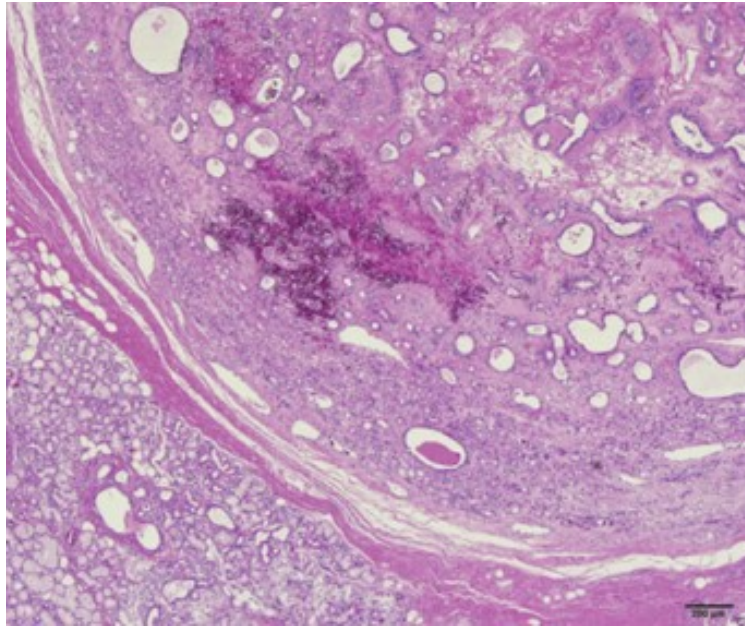


Figura 26 - Adenoma Pleomórfico encapsulado por uma cápsula fina de tecido fibroso. Adaptado de Wu et al., 2015

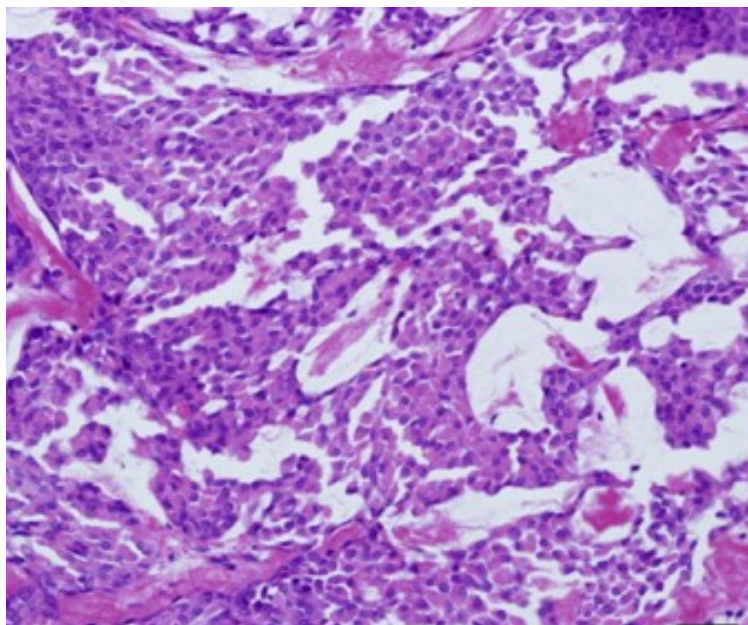
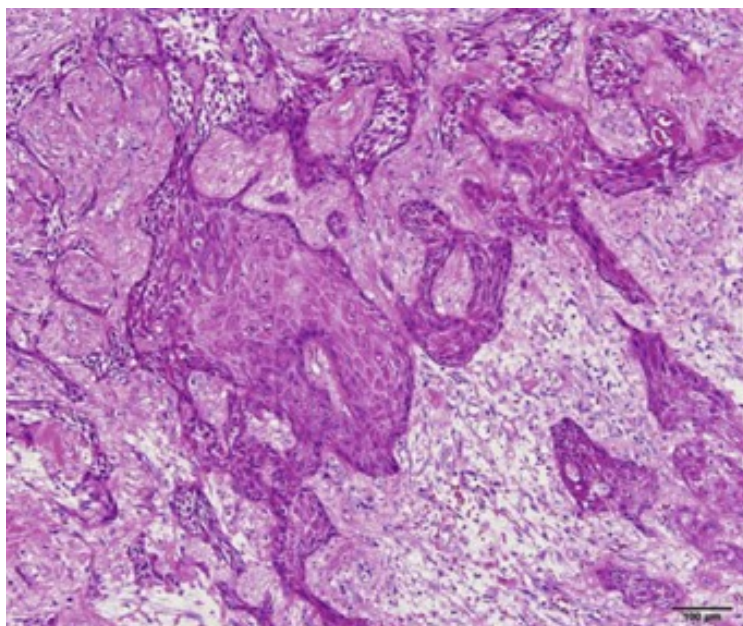
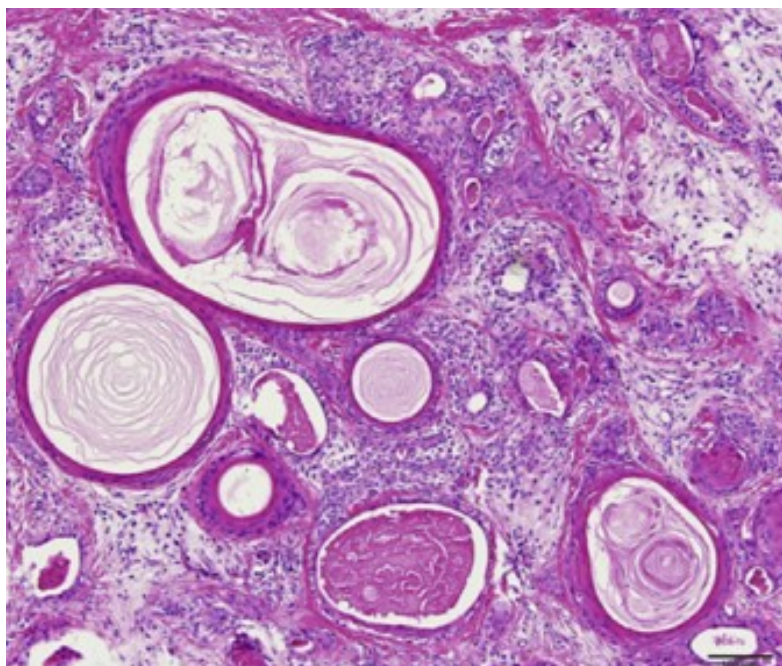


Figura 27 - Adenoma Pleomórfico com células mioepiteliais plasmócitas características. Adaptado de Wu et al., 2015



*Figura 28 - Adenoma Pleomórfico com ninhos de epitélio escamoso.
Adaptado de Wu et al., 2015*



*Figura 29 - Adenoma Pleomórfico com ninhos de epitélio escamoso.
Adaptado de Wu et al., 2015*

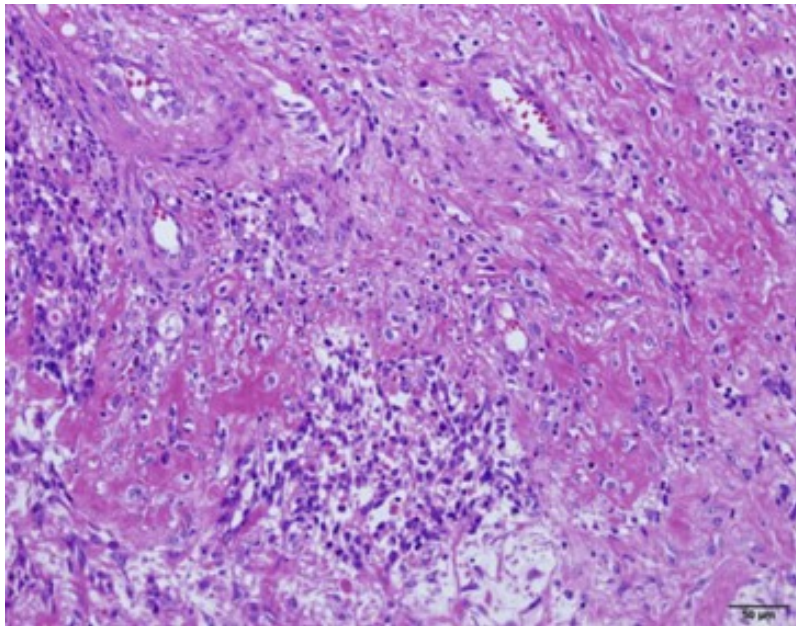


Figura 30 - Adenoma Pleomórfico com estruturas osteoides e células semelhantes a osteócitos nas lacunas. Adaptado de Wu et al., 2015

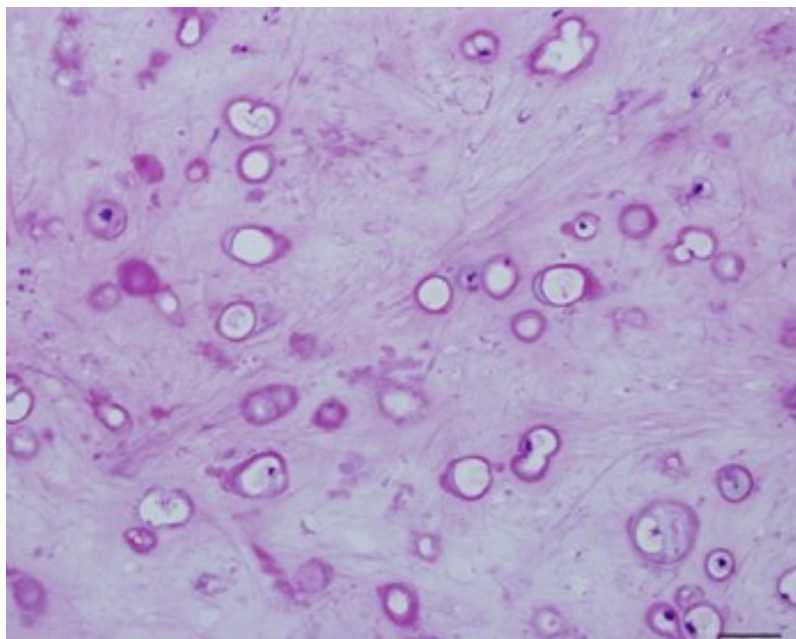


Figura 31 - Adenoma Pleomórfico e áreas condroides com ou sem condrócitos nas lacunas. Adaptado de Wu et al., 2015

Genética

Os estudos citogenéticos realizados a APs, identificaram cariótipos anormais até cerca de 70% dos casos, com envolvimento não aleatório do locus 8q12 do gene 1 do AP (PLAG1). Também foram observadas translocações cromossômicas altamente específicas, t(3; 8) (p21; q12), e outras anormalidades, como rearranjos de 12q13-15 e trissomia do cromossoma 8 (Manor et al., 2012).

Existem várias diferenças significativas entre os APs que surgem nas glândulas salivares major e os que surgem nas glândulas salivares minor. Além das diferenças de tamanho, as secreções são muito diferentes. Além disso, a porcentagem de tumores malignos que surgem nas glândulas salivares minor é muito maior em comparação com as glândulas parótida e submandibular (Katania, Tanwar, Sethi, & Garg, 2011; Manor et al., 2012; Tobón-Arroyave et al., 2009).

A citogenética do AP das glândulas salivares major está bem documentada. Cerca de 70% dos APs da glândula parótida apresentam um cariótipo anormal num dos três padrões seguintes:

- 1) rearranjo do 8q12 (39% dos casos);
- 2) rearranjo de 12q13-15 (8% dos casos);
- 3) alterações clonais esporádicas que não envolvem 8q21 ou 12q13-15 (23% dos casos) (Manor et al., 2012).

Os 2 cromossomas mais comumente envolvidos são o 8 e o 12. A maioria das anormalidades são translocações do cromossoma 8, principalmente com o cromossoma 3. Outros cromossomas, como 5, 9, 14 e 21, estão menos envolvidos. Os achados citogenéticos de APs das glândulas salivares minor são muito raros (Manor et al., 2012).

Em relação ao rearranjo envolvendo o padrão 8q12, o gene alvo nessa localização é o PLAG1 (gene 1 do AP). As translocações envolvendo 8q12 resultam na troca/substituição do promotor entre o PLAG1 e um gene parceiro de translocação ubiquamente expresso, levando à supregulação transcricional do PLAG1. A proteína PLAG1 não só regula positivamente vários genes que são fatores de crescimento e contribui significativamente para a formação do tumor, mas também regula genes que inibem a proliferação celular. Desta forma, o gene PLAG1 pode desempenhar um papel

duplo na formação de tumores (de Brito et al., 2016).

Em 2016, foi realizado um estudo por Brito et al., onde se avaliou o PLAG1 como sendo um bom marcador de transformação maligna de AP em Ca-ex-AP, bem como se a expressão de PLAG1 está associada à progressão e ao subtipo histopatológico de Ca-ex-AP. Desta forma, foram avaliados 40 APs, 21 APs residuais (sem transformação maligna) e 40 Ca-ex-AP por imunohistoquímica com o anticorpo PLAG1 (de Brito et al., 2016).

Em relação à expressão do gene PLAG 1 nos APs, foram observados 37 casos positivos (92,5%) e 3 casos negativos (7,5%). Entre as amostras positivas, 30 casos (75%) apresentavam mais de 50% de células neoplásicas positivas e 7 casos (17,5%) apresentaram entre 10% a 50% de células positivas. A expressão de PLAG1 foi observada em ambas as células epiteliais e mioepiteliais, com uma maior prevalência nas células mioepiteliais (de Brito et al., 2016).

Mais especificamente nos casos de AP residual, os resultados mostraram 15 casos positivos (71%), dos quais mais de 50% eram células neoplásicas positivas. Em 8 casos (38%), 7 (33%) apresentaram entre 10% a 50% de células neoplásicas positivas. Seis casos (29%) foram negativos. Uma expressão mais prevalente de PLAG1 foi visualizada em células mioepiteliais em comparação com células epiteliais (de Brito et al., 2016).

Prevalência

O AP corresponde a cerca de 60%-73% de todas as lesões benignas das glândulas salivares, correspondendo a valores entre 70%-80% dos tumores da GP, 8% dos tumores da glândula submandibular e 10% dos tumores das glândulas salivares minor. Ocorre frequentemente na parótida, com uma maior predileção nas mulheres. Podem aparecer em qualquer idade, ainda que raramente nas crianças, com uma prevalência mais comum entre a 4ª e a 6ª décadas de vida (Passi et al., 2017; Queiroz et al., 2014; Kaul et al., 2017).

Cerca de 5%-10% dos APs das glândulas salivares minor afetam pacientes com cerca de, ou menos de 20 anos (Geetha et al., 2015).

Para averiguar as questões de incidência, taxa de recorrência e risco de transformação maligna no Ca-ex-AP e no AP recorrente, foi realizado um estudo com toda a população dinamarquesa, composta por mais de 5 milhões de pessoas durante um período de 26 anos (Andreasen, Therkildsen, Bjørndal & Homøe, 2015).

Todos os pacientes diagnosticados com AP ou Ca-ex-AP na parótida de 1 de janeiro de 1985 a 31 de dezembro de 2010 foram identificados pelo Banco de Dados de Patologia Dinamarquês. Este banco de dados nacional, inclui todos os relatos histológicos e citológicos feitos na Dinamarca. Os critérios de inclusão foram a existência AP ou Ca-ex-AP na glândula parótida diagnosticados histologicamente ou citologicamente. O sexo e a idade foram determinados com os números de segurança social dos pacientes e as incidências foram calculadas com base nos dados demográficos da Statistics Denmark. A recidiva foi definida como diagnóstico histológico ou citológico do AP após a sua cirurgia prévia. A cirurgia para o AP foi registada para cada amostra separada, com uma descrição histológica da patologia do AP parotídeo. Os resultados da pesquisa foram reduzidos após a remoção de duplicações, recorrências e entradas com erros de codificação. Todos os relatórios de patologia foram lidos para garantir que todos os casos fossem codificados e classificados corretamente e foi observado se o paciente foi operado ou apenas diagnosticado com citologia. A mediana do tempo de acompanhamento foi de 11,5 anos para todos os pacientes e de 15,4 anos para os pacientes com recidivas. Para se conseguir avaliar a incidência de transformações malignas, identificou-se todos os Ca-ex-APs no período de 1 de janeiro de 1990 a 31 de dezembro de 2005. Foram então recuperadas amostras de todos os Ca-ex-APs disponíveis de todos os departamentos patológicos dinamarqueses de 1 de janeiro de 1985 a 31 de dezembro de 1989 e de 1 de janeiro de

2006 a 31 de dezembro de 2010 (Andreasen et al., 2015).

Foram registrados 5.497 casos de adenoma pleomórfico primário da GP durante o período estipulado de 26 anos. Como descrito nas Figuras 32 e 33, foram identificados 9.528 APs, ainda que um total de 4.031 casos tenha sido excluído, conseguiu distinguir-se 5.497 adenomas pleomórficos primários. Para estimar a taxa de recorrência, foram excluídos 222 pacientes por não terem sido operados. Dos restantes pacientes, observaram-se 151 recidivas (Andreasen et al., 2015).

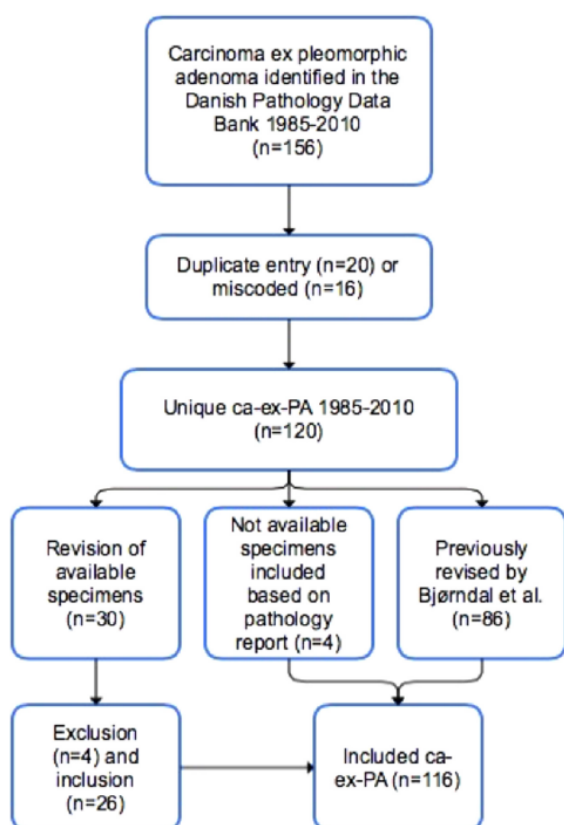


Figura 32 - Identificação de carcinomas ex-adenomas pleomórficos. Adaptado de Andreasen et al., 2015

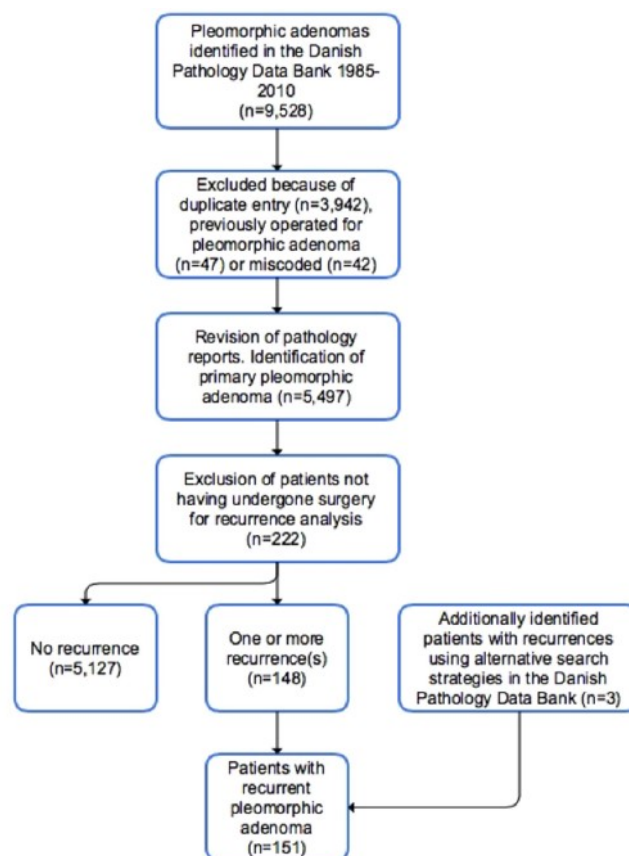


Figura 33 - Identificação de adenomas pleomórficos. Adaptado de Andreasen et al., 2015

A distribuição em intervalos de 5 anos, assim como a distribuição entre os sexos e a mediana da idade, é apresentada na Figura 34 (Andreasen et al., 2015).

O número de casos distribuídos por género encontra-se descrito na Figura 35. As mulheres representaram 63,1% e os homens 36,9% de todos os APs. A incidência de 1990 a 2010 em toda a população dinamarquesa foi de 4,29/100.000 pessoas/ano. Este valor é superior ao descrito em estudos anteriores referidos pela Organização Mundial de Saúde, nos quais a incidência foi relatada como 2,4 a 3,05/100.000 pessoas/ano, incluindo APs em todos os locais na cabeça e pescoço e não apenas na parótida. A mediana de idade no diagnóstico foi de 50,3 anos para homens e 52,8 anos para mulheres. A idade mediana no diagnóstico aumentou de 47 anos em 1985-1989 para 53 anos em 2006 a 2010. Observou-se um aumento constante na idade mediana de 46,1 para 50,9 anos nos homens e de 48,6 para 54,6 anos nas mulheres. Em todo o período, as mulheres eram mais velhas que os homens quando diagnosticadas (Andreasen et al., 2015).

5-y interval	Total no. of cases/no. of women	Total incidence 100,000 persons/y (95% CI)	Total median age, y (range)	Male incidence 100,000 persons/y (95% CI)	Male median age, y (range)	Female incidence 100,000 persons/y (95% CI)	Female median age, y (range)
1985–1989*	761/466	2.98 (+/- 0.001)	47 (9–86.4)	2.34 (+/- 0.001)	46.1 (10–85)	3.59 (+/- 0.001)	48.6 (9–86.4)
1990–1994	1,061/670	4.13 (+/- 0.001)	49 (9.8–89.8)	3.09 (+/- 0.001)	49.0 (14.5–89.3)	5.15 (+/- 0.001)	49.2 (9.8–89.8)
1995–1999	1,147/694	4.40 (+/- 0.001)	49 (11.4–94.2)	3.52 (+/- 0.001)	49.0 (13.6–92.2)	5.25 (+/- 0.001)	50.3 (11.4–94.2)
2000–2005	1,262/720	4.74 (+/- 0.001)	51 (9.1–93.9)	4.12 (+/- 0.001)	50.3 (11.8–91.6)	5.34 (+/- 0.001)	52 (9.1–93.9)
2006–2010	1,266/920	3.90 (+/- 0.001)	53 (9.1–93.2)	2.14 (+/- 0.001)	50.9 (12.1–91.3)	5.61 (+/- 0.001)	54.6 (9.1–93.2)
1990–2010†	4,736/3,004	4.29 (+/- 0.001)	51.1 (9–94.2)	3.6 (+/- 0.001)	50.3 (10–92.2)	5.4 (+/- 0.001)	52.8 (9–94.2)

Figura 34 - Distribuição demográfica dos pacientes com adenoma pleomórfico em intervalos de 5 anos. Adaptado de Andreasen et al., 2015

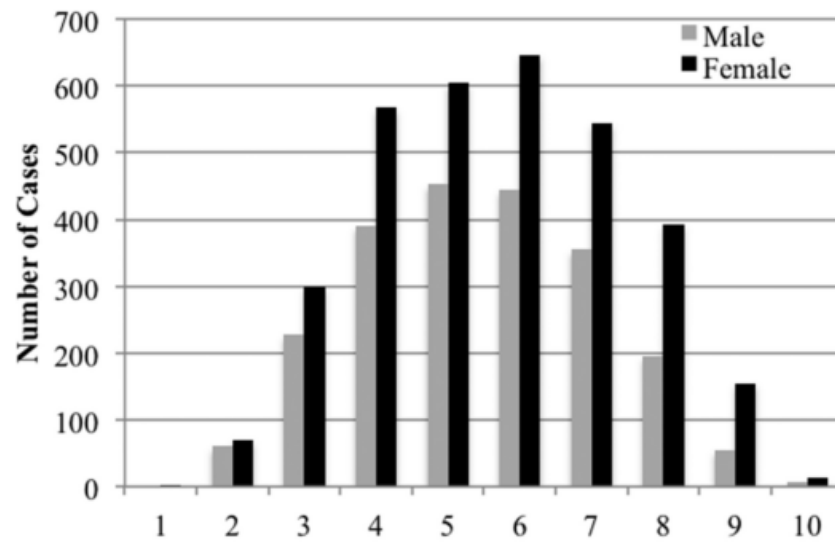


Figura 35 - Distribuição do adenoma pleomórfico primário por sexo e idade aquando o diagnóstico. Adaptado de Andreasen et al., 2015

Tratamento do Adenoma Pleomórfico

O tratamento cirúrgico é o único tratamento reconhecido para o AP. Na primeira metade do século XX, o AP foi tratado por enucleação, deixando parte ou toda a pseudocápsula no leito cirúrgico. Esse procedimento tem uma taxa de recorrência associada de 20% a 45%. Outras técnicas, como dissecação extracapsular e parotidectomia parcial superficial, foram descritas com os melhores resultados contra a recidiva. Nas situações em que a lesão se encontra superficial e de fácil remoção, a preservação da glândula é o tratamento de escolha. A parotidectomia total ou superficial com preservação do nervo facial é atualmente o tratamento mais aconselhado, com taxa de recorrência de 2% a 5% (Azenha et al., 2009; Espinosa et al., 2018; Andreasen et al., 2015).

Uma outra abordagem cirúrgica a um AP da parótida, é a técnica de dissecação extracapsular (DE). Esta técnica envolve a dissecação cuidadosa do tumor parotídeo benigno num plano de 3-4 mm de periferia da cápsula do tumor sem identificação do nervo facial. A DE difere da enucleação quando o tumor é removido com uma cápsula intacta em oposição ao descarte do conteúdo do tumor e à saída da cápsula in situ, como é o caso da enucleação (Gupte, S., Sorathia, R., Shetye, A., & Shinde, S. 2014).

A parotidectomia total e DE têm as taxas de recorrência mais baixas. São procedimentos igualmente eficazes, mas a DE tem taxas mais baixas de recorrência e complicações quando comparada com a parotidectomia. A dissecação extracapsular deve, portanto, ser o tratamento de escolha para tumores na porção superficial da parótida. É um procedimento conservador e seguro para extirpação de APs (Chen, Fan, & Zhang, 2017).

O objetivo de uma parotidectomia superficial clássica é permitir a remoção da massa parotídea benigna com margens adequadas de tecido parotídeo saudável que se encontram ao redor da lesão. Isso só é possível quando os pequenos tumores se encontram na parte central do lobo superficial da glândula parótida (Gupte et al., 2014).

O procedimento cirúrgico de enucleação está associado a uma taxa de recorrência maior, cerca de 20%-45%, pelo que esta hipótese de tratamento é contra-indicada. No entanto, a ocorrência de complicações são mais comuns na parotidectomia em comparação ao procedimento de enucleação (Gupte et al., 2014; Mariano et al., 2016).

Após a correta remoção cirúrgica, o prognóstico é excelente. A taxa de recorrência

é menor na parotidectomia total, atingindo cerca de 0,5%-10% (Dhir et al., 2015; Miao et al., 2015; Queiroz et al., 2014).

Para lesões localizadas no lobo superficial da parótida, uma parotidectomia superficial completa ou parcial, ou uma DE, são recomendadas com a identificação e preservação do nervo facial. Para lesões localizadas no lobo profundo, a parotidectomia total é o tratamento recomendado (Chen et al., 2017; Andreasen et al., 2015; Queiroz et al., 2014).

Quando a cirurgia ocorre na GP, a maior parte das dificuldades e complicações devem-se à relação da glândula com o nervo facial. A complicação mais comum é a possibilidade de parestesia facial. Esta situação pode ocorrer porque a cirurgia prévia dificulta a diferenciação entre o nervo facial e o tecido cicatricial. Um diagnóstico adequado e resseção cirúrgica cuidadosa com preservação do nervo facial melhora o prognóstico, com uma menor probabilidade de recorrência (Dhir et al., 2015; Espinosa et al., 2018).

A probabilidade de ocorrer parestesia do nervo facial é 2 a 3 vezes superior quando se realiza a parotidectomia total (47%), ocorrendo em 17% das parotidectomias superficiais e em 10% das parotidectomias superficiais parciais (Witt, 2002).

Para além da parestesia facial, outra complicação frequente é a paralisia do nervo facial, que pode ser acompanhada por síndrome de Frey, infecção da zona submetida a cirurgia e deiscências (Tiago et al., 2003).

Esta síndrome foi descrita pela neurologista Lucie Frey quando um soldado, vítima de um ferimento na região da parótida ipsilateral, demonstrou ocorrência de sudorese e hiperemia na face (Harper & Spielvogel, 1986).

Também conhecido por síndrome auriculotemporal, resulta da interrupção das fibras pós-ganglionares parassimpáticas do IX par craniano (nervo glossofaríngeo), que circulam ao longo do nervo auriculotemporal, ramo do V par craniano (nervo trigémio), que se regeneram e inervam as glândulas sudoríparas da pele dispostas imediatamente acima da zona submetida a cirurgia após a parotidectomia. Desta forma, o estímulo que deveria promover secreção salivar, provoca sudorese na região da glândula parótida (Langdon, 1984).

As lesões do palato ou das gengivas podem, por vezes, exigir uma margem de

segurança de 1cm, sendo normalmente removidas cirurgicamente abaixo do periósteo, incluindo também a mucosa. A remoção do osso não é, geralmente, necessária, pois o AP não invade o tecido ósseo, embora possa causar reabsorção por pressão (Omisakin et al., 2017; Queiroz et al., 2014; Rawson et al., 2016; Silva et al., 2007).

Se o tumor se estender ao palato mole, a excisão deve incluir a fâscia que se encontra sobre os músculos do palato mole (Rawson et al., 2016; Toida et al., 2005).

Quando as lesões se encontram no palato pode existir a ocorrência de uma fístula buconasal como complicação associada ao tratamento, principalmente quando as lesões se encontram no palato mole ou quando existe reabsorção óssea por compressão tumoral. Deve existir tecido ósseo e espessura suficiente de tecidos moles de modo a prevenir complicações. As comunicações até 6mm podem encerrar-se espontaneamente com reepitelização secundária, enquanto as superiores a 6mm podem necessitar de cirurgia de retalhos para encerramento da fístula (Silva et al., 2007).

Peterson et al, afirmam que depois de diagnosticar uma fístula bucosinusal, o cirurgião deve determinar o tamanho aproximado da mesma, já que o tratamento irá depender da dimensão da abertura. Afirmam que, nos casos de pequenas comunicações, com cerca de 2mm ou menos, não será necessário nenhum procedimento cirúrgico adicional. Se a comunicação atingir um tamanho moderado de cerca de 2mm a 6mm, devem realizar-se outro tipo de medidas. Deve proceder-se à realização de uma sutura em forma de oito no alvéolo de forma a assegurar a manutenção do coágulo sanguíneo na área. O paciente deve também ser informado de modo a seguir orientações de precaução (Peterson, 2005).

No entanto, a prevenção é o método mais adequado para resolver uma situação de fístula, assim como em todas complicações possíveis (Peterson, 2005).

Após a correta remoção cirúrgica, o prognóstico é excelente. O AP tende a recorrer se a remoção cirúrgica for realizada por enucleação pelo que a taxa de recorrência é menor na parotidectomia total. A recorrência do AP após cirurgia é cerca de 0,5%-10% (Dhir et al., 2015; Miao et al, 2015; Queiroz et al., 2014).

Alguns APs de glândulas salivares minor possuem uma cápsula fina ou incompleta e, embora sejam encapsulados, requerem ressecção com uma margem adequada de tecido circundante normal, pois estes tumores são conhecidos por terem extensões pseudópodes microscópicas no tecido circundante devido a deiscências na

cápsula falsa (Geetha et al., 2015).

A recorrência tem sido muitas vezes atribuída à ruptura da cápsula do tumor durante a cirurgia, ou à incompleta ressecção cirúrgica da cápsula, pelo que a técnica cirúrgica foi considerada um dos principais determinantes para a taxa de recorrência (Andreasen et al., 2015; Mariano et al., 2016; Silva et al., 2007).

Como os APs recorrentes podem ter uma origem multifocal, as margens observadas num exame histológico cirúrgico, podem parecer livres de tumor, ainda que certos focos microscópicos de células tumorais sejam deixados para trás (Leverstein et al., 1997; Mariano et al., 2016).

Evitar a enucleação e aceitar o conceito de ressecção tumoral, por um cirurgião experiente, após identificação dos principais troncos do nervo facial com dissecação dos seus ramos periféricos e remoção de parte da superfície e/ou lobo profundo da glândula, diminuiu muito a incidência de tumor recorrente (Leverstein et al., 1997).

Além das cirurgias repetidas e da possibilidade de danificar o nervo facial, as recidivas acartam um risco elevado porque os tumores de longa duração implicam um risco de até 24% de transformação maligna de AP em Ca-ex-AP (Andreasen et al., 2015).

Por ser uma lesão de origem assintomática e de crescimento lento, o AP é normalmente diagnosticado em estágios nos quais o seu volume ultrapassa alguns milímetros. Desta forma, o procedimento cirúrgico é prolongado (Azenha et al., 2009).

Na grande maioria das vezes, o tumor invade apenas tecido moles, pelo que normalmente não existe indicação para remoção de tecido ósseo com a TC ou outros exames complementares de diagnóstico. Desta forma, é de elevada importância ter conhecimento da localização exata da lesão, assim como os seus limites (Azenha et al., 2009).

Foi realizado um estudo por Espinosa et al., cujo objetivo foi determinar se características clínico-patológicas ou cirúrgicas poderiam ser vistas como fatores de risco para recorrência e disfunção do nervo facial numa amostra de pacientes tratados a um AP da GP com cirurgia. Os pacientes foram incluídos se o diagnóstico de AP parotídeo foi confirmado após estudo histológico, na primeira cirurgia e na recorrência. Os pacientes foram excluídos se o diagnóstico foi pouco claro após análise patológica, se as glândulas salivares major foram afetados por outras condições e se as informações estavam

incompletas ou indisponíveis nos registros médicos (Espinosa et al., 2018).

Os casos incluídos neste estudo foram recolhidos e analisados com base em seis conjuntos de critérios principais:

- Dados clínicos e demográficos: idade, sexo e duração do acompanhamento
- Dados histopatológicos: tamanho do tumor, subtipos histológicos, características da pseudocápsula e margens de ressecção; a ruptura do tumor no intraoperatório foi considerada de acordo com o relatório do cirurgião
- Técnicas cirúrgicas: localização do tumor e tipo de cirurgia; foram consideradas 3 tipos de técnicas cirúrgicas: enucleação, parotidectomia superficial e parotidectomia total
- Recorrências: tempo e tipo de recorrência; focal ou multifocal
- Nervo facial: informações sobre disfunção do nervo facial foram recolhidas de acordo com a primeira cirurgia em comparação com a cirurgia para recidiva; as avaliações clínicas foram classificadas de acordo com a duração da disfunção (permanente ou temporal), ramos afetados (parciais ou completos) e gravidade da disfunção (paresia ou plegia)
- Outros: Ca-ex-AP e radioterapia (Espinosa et al., 2018).

Os autores identificaram 588 pacientes que receberam tratamento cirúrgico a um tumor parotídeo. O número de casos incluídos no estudo foi de 198. As informações sobre os casos excluídos são mostradas na Figura 36 (Espinosa et al., 2018).

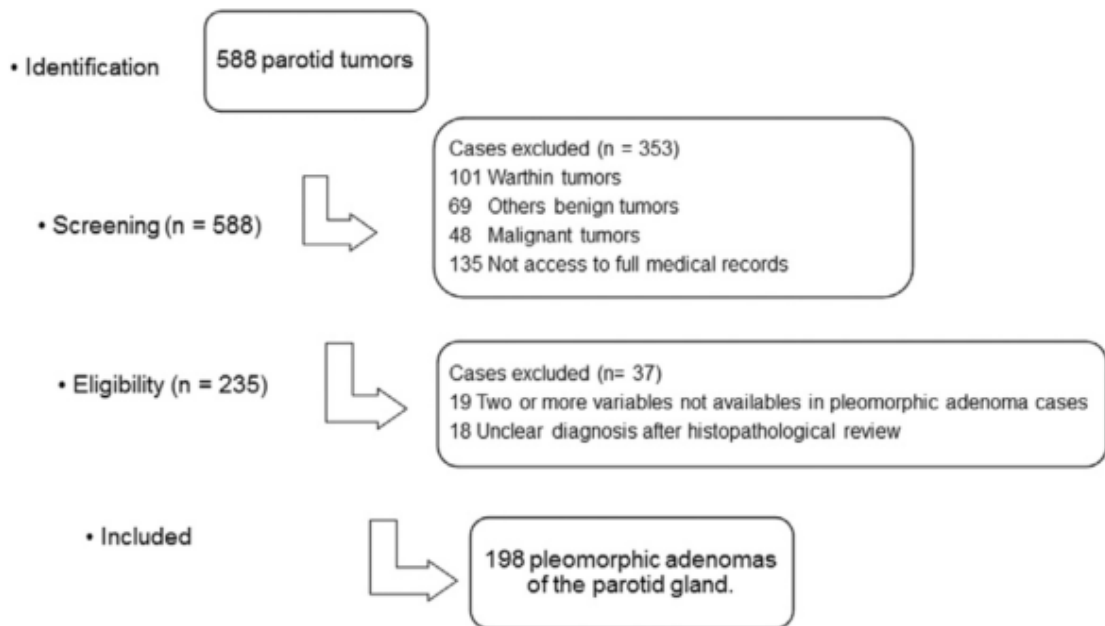


Figura 36 - Informação dos casos excluídos. Adaptado de Espinosa et al., 2018

ASSOCIAÇÃO ENTRE DADOS CLÍNICOS E DEMOGRÁFICOS E RECORRÊNCIA

Foram identificados 23 casos (11,6%) com pelo menos 1 recorrência. Quinze mulheres (12,6%) e 8 homens (10,1%) desenvolveram recorrência. Não foi encontrada nenhuma diferença significativa entre géneros. Pacientes identificados com recidiva tumoral são significativamente mais jovens (média de 38,2 anos) que os pacientes que permaneceram sem recorrência (média de 47,2 anos) (Espinosa et al., 2018).

ASSOCIAÇÃO ENTRE PROCEDIMENTO CIRÚRGICO E RECORRÊNCIA

O procedimento cirúrgico foi fortemente associado à probabilidade de recorrência. Como descrito na Figura 15, dos 14 pacientes que foram submetidos a enucleação, 78,6% (11 casos) desenvolveram recorrência, assim como 6% (10 de 165) foram controlados por parotidectomia superficial e 10% (2 de 19) foram tratados por parotidectomia total. A

análise de regressão logística mostrou que o risco de recorrência foi de 9,3 a 21,6 vezes maior em pacientes submetidos à enucleação do que naqueles submetidos à parotidectomia total ou superficial (Espinosa et al., 2018).

ASSOCIAÇÃO ENTRE CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS E RECORRÊNCIA

Os dados histopatológicos não mostraram diferenças relevantes no tamanho do tumor entre os pacientes que apresentaram e não apresentaram recorrências. O tamanho médio do tumor nos casos que apresentaram recorrência foi de 19,19 mm (entre 15,44mm - 22,9 mm) e nos casos que não apresentaram recorrência foi de 21,84 mm (20,36mm - 23,33mm). Histologicamente, a recorrência foi observada em 3 (15,8%) dos 19 tipos celulares, 18 (11,5%) dos 157 casos clássicos e 1 (4,8%) dos 21 casos mixoides. Para as características capsulares, houve recorrência de 19 (11,4%) das 166 cápsulas incompletas, 2 (8,7%) dos 23 casos de pseudopodia e 1 (12,5%) de 8 casos com satélites nodulares. Foram também observados tumores residuais em 2 (22,2%) dos 9 pacientes com ruptura tumoral intra-operatória e em 21 (11,1%) dos 189 pacientes sem ruptura do tumor. Margens positivas foram estatisticamente associadas a doença residual em 10 (90,9%) dos 11 casos. Treze (7,0%) de 187 casos com margens negativas também apresentaram recidiva. O risco de desenvolvimento de outro AP se as margens de ressecção foram positivas foi 49 vezes maior do que quando não foram afetadas. Estes dados estão descritos na Figura 37 (Espinosa et al., 2018).

	Recurrences, n (%)	No Recurrences, n (%)	P Value
Surgical procedure			<.0005
Enucleation	11 (78.6)	3 (21.4)	
Superficial parotidectomy	10 (6.1)	155 (93.9)	
Total parotidectomy	2 (10.5)	17 (89.5)	
Histologic subtype			.586
Cellular	3 (15.8)	16 (84.2)	
Classic	18 (11.5)	139 (88.5)	
Myxoid	1 (4.8)	20 (95.2)	
Capsular features			1.0
Incomplete	19 (11.4)	147 (88.6)	
Pseudopodia	2 (8.7)	21 (91.3)	
Satellite nodule	1 (12.5)	7 (87.5)	
Resection margins			<.0001
Positive	10 (90.9)	1 (9.1)	
Negative	13 (7.0)	174 (93.0)	
Intraoperative tumor rupture			.281
Yes	2 (22.2)	7 (77.8)	
No	21 (11.1)	168 (88.9)	

Figura 37 - Associação entre procedimento cirúrgico e características histológicas em casos recorrentes e não recorrentes. Adaptado de Espinosa et al., 2018

ASSOCIAÇÃO ENTRE PROCEDIMENTO CIRÚRGICO E DISFUNÇÃO DE NERVO FACIAL APÓS O PRIMEIRO TRATAMENTO CIRÚRGICO

Existe uma associação entre técnica cirúrgica e disfunção do nervo facial. Especificamente, a enucleação não foi seguida por paralisia facial em nenhum caso. Em contraste, a parotidectomia superficial foi seguida por paresia temporal parcial, paresia temporal completa e plegia parcial em 39,5%, 8,6% e 1,2% dos casos, respectivamente. Parotidectomia total mostrou as mesmas complicações em 63,2%, 21,1% e 0% dos casos, respectivamente (Espinosa et al., 2018).

ASSOCIAÇÃO ENTRE CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS E DISFUNÇÃO NERVO FACIAL APÓS O PRIMEIRO TRATAMENTO CIRÚRGICO

Encontrou-se uma associação estatística entre o tipo de pseudocápsula e a disfunção do nervo facial. A presença de paresia parcial, paresia completa ou plegia parcial foi relacionada à técnica cirúrgica: 35,2%, 11,1% ou 0,6%, respectivamente, para uma pseudo-cápsula incompleta; 61%, 0% ou 0% para pseudópodes; e 62,5%, 0,0% ou 12,5% na presença de nódulos satélites (Espinosa et al., 2018).

Num outro estudo dinamarquês realizado por Andreasen et al., descrito no capítulo anterior, foram identificados 148 pacientes com uma ou mais recorrências após a operação primária ao AP. A mediana de idade onde ocorreram as recorrências é apresentada na Figura 39. A frequência geral de um mínimo de uma recorrência foi de 2,86% (homens = 2,77% e mulheres = 2,92%). Além disso, não houve diferença significativa de idade aquando o diagnóstico do AP primário entre os sexos. Pacientes que apresentaram recidivas foram diagnosticados com AP numa idade mais jovem quando comparados com os pacientes que não apresentaram recidivas. Algo também comprovado no estudo anterior (Andreasen et al., 2015).

Sabe-se que o tempo decorrido entre a cirurgia do AP primário e a recorrência é extremamente variável (Andreasen et al., 2015).

Houve grandes variações nos intervalos entre cirurgias e entre os sexos, mas nenhum foi significativo. A taxa de nova recorrência foi de 46,4% entre aqueles cuja recorrência já tinha sido observada (Andreasen et al., 2015).

A idade do paciente aquando o diagnóstico de adenoma pleomórfico primário em pacientes com recorrência está descrita na Figura 38.

No. of recurrences	Median age at diagnosis of primary pleomorphic adenoma, y (range)	Median age of men at diagnosis of primary pleomorphic adenoma, y (range)	Median age of women at diagnosis of primary pleomorphic adenoma, y (range)
1	40.9 (13.4–85.7)	48.0 (13.4–76.4)	39.7 (23.3–85.7)
2	43.6 (13.7–77.5)	47.3 (29.6–70.8)	41.6 (13.7–77.5)
3	40 (22.8–61.9)	30.1 (22.8–61.9)	42.3 (27.7–54.3)
4	28.8 (21.8–60.9)	23.6	36.5 (21.8–60.9)
5	61.6 (61.9–67.3)	28.8	64.4 (61.6–67.3)
6	41.1 (37.7–44.6)	44.6	37.7
7	28.9 (27.6–30.3)	27.6	30.3

Figura 38 - Idade do paciente aquando o diagnóstico de adenoma pleomórfico primário em pacientes com recorrência. Adaptado de Andreasen et al., 2015

No. of recurrences	No. of patients	Median age when diagnosed with last recurrence, y	Men/ women, %	Median age of men at diagnosis of last recurrence, y (range)	Median age of women at diagnosis of last recurrence, y (range)
1	81	49.0	32.1/67.9	42.8 (15.2–75.7)	42.8 (17.0–61.5)
2	42	50.9	39.0/61.0	53.6 (26.9–78.7)	50.9 (15.8–80.2)
3	14	47.1	38.5/61.5	39.5 (31.3–76.3)	54.7 (30.9–79.0)
4	6	48.4	16.7/83.3	41.9 (33.4–49.0)	55.8 (34.7–80.7)
5	4	49.0	25/75	49.0	63.1 (35.6–83.7)
6	2	43.0	50/50	43.3	43.0
7	2	43.0	50/50	43.0	42.7

Figura 39 - Estudo demográfico dos pacientes com recorrência de adenoma pleomórfico. Adaptado de Andreasen et al., 2015

Estudos recentes em pacientes tratados a APs no lóbulo superficial com parotidectomia superficial parcial e parotidectomia total a APs no lóbulo profundo revelaram taxas de recidiva entre 2% e 3%, com apenas 2% em tumores do lóbulo superficial (Andreasen et al., 2015).

Não foram realizados muitos estudos de APs no lóbulo profundo da parótida, no entanto, num estudo realizado por Leverstein et al, todas as recidivas aconteceram em pacientes com tumores no lóbulo profundo tratados com parotidectomia total (Andreasen et al., 2015; Leverstein et al., 1997).

É essencial uma técnica cirúrgica minuciosa assim como acompanhamento pós-operatório para obtenção de sucesso no tratamento do AP (Azenha et al., 2009).

A radioterapia pós-operativa demonstrou o seu valor em tumores não excisados

radicalmente. Desta forma, consideramos inicialmente a radioterapia em casos com tumor que se estende para as margens, bem como em casos em que o exame microscópico revelou tumores de satélite próximos da margem de um espécime (Leverstein et al., 1997).

Devido à natureza multifocal dos AP recorrentes, é aconselhável a realização de consultas frequentes para observação do paciente (Leverstein et al., 1997).

Risco de Malignização

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, a malignidade do AP pode distinguir-se por três formas: carcinoma ex-adenoma pleomórfico, carcinosarcoma e adenoma pleomórfico metastizante. A primeira malignidade descrita é a mais comum, as duas seguintes são raras (Hu et al., 2016; Knight & Ratnasingham, 2015; Ye et al., 2016).

A Organização Mundial de Saúde classifica os tumores ex-APs que apresentam transformação maligna como tumores epiteliais malignos (Kamal & Othman, 1997).

Apenas 3%-4% de todos os APs podem acusar transformação maligna (Tobón-Arroyave et al., 2009).

O diagnóstico de Ca-ex-AP precoce pode ser desafiador, já que as características celulares atípicas e a área envolvida podem ser mínimas e os critérios de diagnóstico ainda não foram totalmente estabelecidos. A hipercelularidade, invasão da cápsula, hialinização, necrose, variações celulares e nucleares e alterações na mitose são características importantes que podem indicar um aumento do risco de alteração maligna (Mariano et al., 2015).

A carcinogénese ocorre em diversas etapas, por meio de alterações genómicas que resultam na perda das funções supressoras tumorais, ativação de oncogenes e/ou geração de genes de fusão com potencial oncogénico. Essas alterações geram expansão clonal, resultando num fenótipo de células cancerígenas malignas. Embora estas alterações possam ocorrer por mutações ou rearranjos, alterações de números e estruturas cromossómicas anormais, também foram relatadas em células neoplásicas, indicando que a instabilidade cromossómica é um aspecto importante da biologia da célula cancerosa. Desta forma, as alterações no número de cópias podem ser uma ferramenta auxiliar na compreensão da carcinogénese. A transformação maligna de AP é relatado em 1,5% a 23% dos casos, e o risco parece aumentar com o tempo e o número de recorrências. A ocorrência de alteração maligna da recorrência do AP deve envolver a ocorrência de mutações durante um período de tempo (Mariano et al., 2016).

A sua patogénese é controversa, tanto podem ser malignos desde o início, como pode desenvolver-se uma transformação carcinomatosa no tumor (Oscar, Benjamín, Ismael, José, & Diaz-Vilma, 2016).

Altas taxas de transformação maligna têm sido relatadas nos APs de longa duração e recorrentes (Ferreira et al., 2014).

Os tumores malignos apresentam um crescimento mais rápido num curto espaço de tempo, e geralmente estão associados a outros sinais e sintomas como: paralisia facial, fixação à pele, trismo, metástases para os glândlios e dor (Kamal & Othman, 1997).

O risco de malignização prende-se em diversos factores. Quanto mais pequena é glandular salivar, maior a probabilidade de se desenvolver um tumor maligno (Espinosa et al., 2018).

Os Ca-ex-AP têm uma alta taxa metastática variando de 25% a 76% nos glândlios regionais, pulmões, ossos e cérebro. O tumor misto “benigno” metastático é uma variante rara. As metástases podem ser múltiplas e ocorrem no pulmão, ossos e tecidos moles, muitas vezes ao longo de décadas (Curtin, 2007; Omisakin et al., 2017).

O AP metastizado é um tumor maligno raro que histologicamente é indistinguível do AP. Surge depois de múltiplas recorrências pelo que a taxa de mortalidade de pacientes com AP metastizado é de 40% (Knight & Ratnasingham, 2015; Seethala & Stenman, 2017).

As diferentes entidades do AP metastizado e o Ca-ex-AP são questionadas, pelo que, foi proposto que o AP metastizado fosse considerado uma fase intermédia entre o AP e o Ca-ex-AP (Knight & Ratnasingham, 2015).

A distinção entre Ca-ex-AP intracapsular e AP é realizada na presença de características histológicas atípicas no AP. Além da citologia atípica, a hiper celularidade, a transposição da cápsula, a hialinização e a necrose podem ser observadas no AP (Deroche, Hoschar, Hunt, 2008).

Embora tenha características clínicas e morfológicas bem conhecidas, a malignização do AP é ainda incerta, assim como a expressão de oncogenes e os factores que influenciam a sua malignização (Ferreira et al., 2014; Queiroz et al., 2014).

A longo prazo, a degeneração maligna pode ocorrer mais frequentemente em adenomas que estão em processo de evolução há mais de dez anos. A alteração maligna de um AP de longa data, pode também ocorrer. O risco de degeneração maligna aumenta na doença recorrente. O diagnóstico precoce é necessário e deve ser acompanhado por uma abordagem adequada ao tratamento (Leverstein et al., 1997; Queiroz et al., 2014).

Ainda que as neoplasias nas glândulas salivares minor representem uma prevalência inferior a 2% comparando com todos os tumores, estas neoplasias não tratadas podem sofrer uma transformação maligna entre 5% e 25% dos casos (Queiroz et al., 2014).

Existe também a possibilidade de necrose, que ainda que possa ser associada a uma malignização, a sua presença não deve ser analisada de forma isolada como sinal de transformação maligna. Os casos de necrose podem ser divididos em espontâneos ou induzidos. No entanto, a etiologia e patogênese de desenvolvimento de necrose ainda não estão esclarecidas. Alguns autores afirmam que a presença de necrose no AP pode ocorrer após punção aspirativa, onde o possível fator etiológico seria a interrupção do suprimento microvascular seguida de uma vigorosa aspiração do tecido. Outras possibilidades seriam o fator trauma, as condições sistêmicas do paciente com uma predisposição para desenvolver necrose isquêmica ou até mesmo, a presença de uma pressão elevada nas artérias palatinas, que por sua vez, deixaria a lesão sem suprimento vascular, o que consequentemente levaria a necrose (Queiroz et al., 2014).

No estudo realizado por Andreasen et al. apresentado no capítulo de prevalência do AP, foi descrita a frequência de transformação maligna em pacientes operados a APs recorrentes. Esta foi de 3,3%, contra 0,25% em pacientes operados apenas a adenomas pleomórficos primários (Andreasen et al., 2015).

Os factores de risco incluem idade avançada, grande extensão de lesão, radioterapia e tumores recorrentes. Com a cirurgia adequada, o prognóstico é excelente, existindo um índice de cura de mais de 95%. O risco de recidiva é menor para os tumores de glândulas salivares menores (Silva et al., 2007).

Carcinoma ex-Adenoma Pleomórfico

O Carcinoma ex-Adenoma Pleomórfico representa uma malignização que surge de um AP. Isto é um fenómeno bem reconhecido, representando cerca de 3%-5% de todas as neoplasias das glândulas salivares e 5%-15% de todas as neoplasias malignas das glândulas salivares. O pico de incidência ocorre entre a 6ª e a 7ª décadas de vida (cerca de 1-2 décadas mais tarde do que o AP) (de Brito et al., 2016; Hu et al., 2016; Seethala & Stenman, 2017).

A transformação maligna histológica é acompanhada por progressão molecular do tumor (Deroche et al., 2008).

O Ca-ex-AP é um tumor que se origina principalmente das glândulas principais, sendo a localização mais comumente afetada, a GP (81,7%), seguida pela glândula submandibular (18%) e glândula sublingual (0,3%). Das glândulas salivares menores, o palato é a zona mais comum para o aparecimento deste tumor (Oscar et al., 2016; Hu et al., 2016; Ye et al., 2016).

Na RMI, um Ca-ex-AP pode apresentar uma parede lisa com margens minimamente invasivas ou totalmente invasivas (Curtin, 2007).

Com base no grau de invasão do tumor através da cápsula fibrosa nos tecidos circundantes, o Ca-ex-AP pode ser subclassificado como não invasivo (intracapsular, quando o componente maligno estava confinado dentro da cápsula fibrosa), minimamente invasivo (até 1,5 mm de penetração dos componentes malignos no tecido extracapsular) ou amplamente invasivo (> 1,5 mm de invasão da cápsula do tumor para o tecido adjacente), normalmente associado a invasões perineural e vascular. Em termos de grau histológico, os componentes malignos podem ser de baixo grau, grau intermediário, ou alto grau. Além disso, quase todos os diferentes subtipos de carcinomas de glândulas salivares foram relatados como associados ao AP (Hu et al., 2016; Tobón-Arroyave et al., 2009; Ye et al., 2016; Zhu, Zhang, Chen, & Feng, 2012).

Nem todos estes subtipos são agressivos. As formas minimamente invasivas e não invasivas de Ca-ex-AP geralmente adquirem um comportamento benigno. O Ca-ex-AP amplamente invasivo resulta frequentemente na morte do paciente. Nem todos os casos de CA-ex-AP podem ser categorizados de forma conclusiva como malignidade de alto grau (Ye et al., 2016).

Segundo o estudo de Hu et al., onde foram analisadas as características e o prognóstico do Ca-ex-AP em 361 casos, a sobrevida global de Ca-ex-AP não invasiva e minimamente invasiva foi de 100% e 98% em 5 anos, respectivamente, enquanto a sobrevida global de Ca-ex-AP amplamente invasiva foi de 59,4% em 5 anos. Embora o Ca-ex-AP não invasivo marque o início da transformação maligna, tende a exibir o comportamento benigno do AP. Não foram observadas recidivas nem metástases em todos os 88 pacientes com Ca-ex-AP não invasivo após ressecção cirúrgica com um follow-up de 8 a 151 meses neste estudo, que apoiou ainda mais a natureza benigna do Ca-ex-AP não invasivo (Hu et al., 2016).

A identificação da natureza invasiva do Ca-ex-AP é mais importante do que o grau histológico. As metástases linfonodais atuam como fator de prognóstico importante nos Ca-ex-AP, principalmente nos amplamente invasivos (Hu et al., 2016).

O Ca-ex-AP, amplamente invasivo, origina um desfecho clínico muito pior comparado ao Ca-ex-AP não invasivo ou minimamente invasivo. A persistência é uma variável mais importante do que o grau e o subtipo histológicos para predizer o prognóstico do Ca-ex-AP (Hu et al., 2016).

Apesar de existir uma pesquisa considerável relacionada com o Ca-ex-AP e dados sobre fatores prognósticos, incluindo tamanho do tumor, grau, proporção de carcinoma, extensão da invasão, índice de proliferação e desfecho clínico, o Ca-ex-AP continua a ser uma neoplasia pouco conhecida, em parte devido à sua malignidade rara e de carácter agressivo (Ye et al., 2016).

A maioria dos pacientes com Ca-ex-AP apresenta uma massa durante muitos anos, como a apresentada na Figura 40, antes que novos sintomas se desenvolvam, como crescimento súbito, paralisia facial ou dor local (Ye et al., 2016).

Existem diversas características clínicas de uma neoplasia maligna: paralisia e dor facial, aumento de volume com crescimento rápido, tumor com cerca de 3 cm, infiltração ou ulceração da pele e outros tecidos. Um ponto importante a considerar é que muitos destes sinais dependerão do tipo histológico do tumor (Oscar et al., 2016).



Figura 40 - Tomografia computadorizada de um Ca-ex-AP. Adaptado de Ye et al., 2016

Biologia molecular

O entendimento da biologia molecular dos tumores das glândulas salivares desempenha um papel crucial no seu diagnóstico, tratamento e prognóstico. A avaliação de diferentes proteínas expressas nesses tumores pode refletir factos sobre o comportamento de um tumor (Ozono, Onozuka, Sato, & Ito, 1992).

A inibição da apoptose e ativação da proliferação celular é o mecanismo líder de transformação e progressão maligna devido a perturbações na regulação do ciclo celular (Alaizari et al., 2015).

Nos últimos anos, os marcadores imunohistoquímicos têm desempenhado um papel importante na diferenciação entre APs e tumores malignos de glândulas salivares. A expressão do receptor do fator de crescimento epidérmico humano-2, expressão do receptor de andrógeno, superexpressão de P53 e expressão de Ki-67 podem ser usados na avaliação de tumores malignos de glândulas salivares, mas esses marcadores também podem ser expressos em APs benignos. Assim, na ausência de características histológicas convincentes de malignidade, a expressão desses marcadores imunohistoquímicos não deve ser interpretada como evidência de transformação carcinomatosa num AP (Geetha et al., 2015).

De forma a compreender a etiopatogenia do Ca-ex-AP, foram realizados estudos de certas proteínas para analisar os mecanismos de desenvolvimento do AP. Entre elas, a Bcl-2 (proteína anti-apoptose), p53 (proteína supressora de tumores), Ki-67 (marcador celular de proliferação) e Bax (uma proteína pró-apoptótica) (Ferreira et al., 2014).

De acordo com esses estudos, as proteínas Bax e Bcl-2 têm sido frequentemente associadas ao processo de apoptose em tumores de glândulas salivares (Ferreira et al., 2014).

O gene supressor de tumor p53 encontra-se envolvido na regulação do ciclo celular e na apoptose. Acredita-se que o seu papel, seja eliminar as células danificadas de uma população, protegendo desta forma o genoma. Bloqueia o ciclo celular na fase G1, iniciando os processos de reparação do ADN e determina o destino das células. As células sem p53 adquirem um potencial de se replicar com danos no ADN, originando alterações malignas. Atualmente, dois tipos do gene p53 são distinguidos: normal (tipo selvagem), que está presente em todos os tecidos em proliferação e regeneração e determinando a via

apoptótica da eliminação celular e o tipo mutante. As mutações de p53 são consideradas como um evento precoce na transformação maligna de APs (Alaizari et al., 2015; Arnold J. Levine, Jamil Momand, 1991; Ferreira et al., 2014).

Muitos estudos demonstraram alterações na imunexpressão da p53 no AP geralmente em associação com o carcinoma ex-recorrente ou com o ex-adenoma pleomórfico (Alaizari et al., 2015).

Além disso, tem sido sugerido que os marcadores de apoptose Bcl-2 e p53 poderiam prever o comportamento dos tumores, e que a perda da função da p53 associada à regulação positiva de Bcl-2 potencializa o crescimento do tumor. Estes marcadores podem estar relacionados com o desenvolvimento, agressividade, diferenciação, malignidade e prognóstico dos tumores de glândulas salivares, mas esses estudos ainda são controversos, principalmente no AP (Ferreira et al., 2014).

Os tumores das glândulas salivares também demonstraram que a expressão de MUC1 está também associada ao crescimento invasivo desses tumores e a um desfecho desfavorável em pacientes, como invasão linfática, metástase linfonodal e invasão profunda em diversos tumores. Uma expressão reduzida de MUC1 no AP primário é indicativo de baixo potencial invasivo e agressividade, enquanto uma expressão mais alta é indicativa de comportamento biológico mais agressivo, como por exemplo no AP recorrente e no Ca-ex-AP (Ferreira et al., 2014).

Um outro mecanismo envolvido na oncogénese é a proliferação celular. Normalmente para casos de investigação da proliferação celular em tumores, a Ki-67 é o biomarcador mais utilizado. A Ki-67 é uma proteína nuclear humana presente durante todas as fases ativas do ciclo celular (G1, S, G2 e mitose), mas ausente das células em repouso (G0). A superexpressão do Ki-67 tem sido associada a certos tumores de comportamento biológico mais agressivo, graduação histológica e evolução clínica do paciente. Existe um aumento significativo de Ki-67 no Ca-ex-AP amplamente invasivo comparado com AP e o Ca-ex-AP não invasivo (Ferreira et al., 2014; Zhu et al., 2012).

Uma expressão fraca das proteínas Ki-67 e p53 fortalece a natureza benigna desse tumor, que é caracterizado por crescimento lento e bom prognóstico (Ferreira et al., 2014).

O Ki-67 é o marcador proliferativo mais utilizado e tem sido útil para o diagnóstico e determinação da agressividade e prognóstico de muitos tipos de cancro (Mariano et al., 2015).

A expressão de HER-2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2) é observada em percentagens de 0% a 33% de APs benignos e de 21% a 62% dos Ca-ex-AP. A avaliação imunohistoquímica da expressão de HER-2 tem sido proposta como uma ferramenta mais objetiva na detecção de transformação carcinomatosa precoce em APs (Deroche et al., 2008).

Genética

O Ca-ex-AP é um carcinoma decorrente de um AP benigno primário ou recorrente. Estudos moleculares mostraram que o desenvolvimento de Ca-ex-AP segue um modelo de carcinogênese em múltiplos passos, com a perda progressiva de heterozigossidade nos braços cromossômicos 8q, 12q e 17p. Há genes específicos nessas regiões que estão associados a estágios específicos na progressão do Ca-ex-AP. Além disso, muitos genes que regulam a supressão tumoral, o controle do ciclo celular, os fatores de crescimento e a adesão célula-célula desempenham um papel no desenvolvimento e na progressão do Ca-ex-AP (Manor et al., 2012).

Em relação ao estudo realizado por Brito et al. em 2016, em 40 casos de Ca-ex-AP, a expressão do gene PLAG 1 presente no padrão 8q12, ocorreu em catorze casos (35%) de PLAG1, em que 6 (15%) apresentaram mais de 50% de células neoplásicas positivas e 8 (20%) apresentaram 10% a 50% de células neoplásicas positivas. Vinte e seis casos (65%) foram negativos. A coloração mais prevalente de PLAG1 foi observada em células mioepiteliais do que em células epiteliais (de Brito et al., 2016).

A expressão do PLAG1 é perdida quando o AP sofre transformação maligna, possivelmente devido a outra ativação da via e diferentes células clonais. Além disso, a expressão de PLAG1 parece estar presente principalmente em carcinomas de baixo grau e em casos de fase inicial de invasão, devido à sua regulação da senescência celular induzida por oncogenes. No Ca-ex-AP, a expressão de PLAG1 foi mais associada à diferenciação mioepitelial. Dessa forma, a perda da expressão do PLAG1 pode ser considerada uma marca da carcinogênese do Ca-ex-AP (de Brito et al., 2016).

Prevalência

Segundo o estudo de Andreasen et al., descrito no capítulo de prevalência do AP, das 156 entradas, 120 eram únicas. Dos 116 espécimes disponíveis, 4 foram excluídos após a revisão e 4 indisponíveis foram incluídos com base no relatório de patologia, identificando um total de 116 únicos Ca-ex-APs (Andreasen et al., 2015).

Como descrito na figura 41, dos 116 Ca-ex-APs identificados, a maioria foi diagnosticada em pacientes sem história de AP (83,6%). Apenas 12% foram diagnosticados em pacientes com uma operação prévia a um AP, e 4,3% foram diagnosticados em pacientes operados a um AP recorrente (Andreasen et al., 2015).

Ca-ex-PA relation to pleomorphic adenoma	No. of patients (% of all Ca-ex-PA)	Men (%)	Median age, y (range)
De novo Ca-ex-PA	97 (83.6)	48 (49.5)	63 (29–86)
Ca-ex-PA after 1 pleomorphic adenoma operation	14 (12)	5 (35.7)	57 (30–86)
Ca-ex-PA after >1 pleomorphic adenoma operation	5 (4.3)*	2 (40)	46 (31–60)

Figura 41 - Estudo demográfico dos pacientes com Carcinoma ex-Adenoma Pleomórfico. Adaptado de Andreasen et al., 2015

Num estudo realizado por Ye et al., foram observados 151 casos de Ca-ex-AP histologicamente confirmado com o objetivo de se investigar as características clinicopatológicas desta neoplasia. A patogenia continua por desvendar, no entanto, os resultados foram os seguintes: 151 pacientes com Ca-ex-AP. Desses 151, 80 eram homens (53,0%) e 71 eram mulheres (47,0%) com média de idade de 54 anos (variação de 14 a 83 anos). Dez casos foram classificados como Ca-ex-AP não invasivo, 6 como Ca-ex-AP minimamente invasivo e 135 como Ca-ex-AP amplamente invasivo. A maioria das lesões primárias localizava-se na GP (76 casos; 50,3%), com 39 casos nas glândulas salivares minor do palato (25,8%), 19 casos na glândula submandibular (12,6%) e 4 casos na glândula sublingual (2,6%). Em relação aos 13 casos restantes (8,6%), estes localizavam-se em glândulas salivares minor que se encontravam associadas a outras zonas da mucosa

oral (vestibular, labial e base da língua). No total, 101 pacientes apresentaram tumores primários e 50 apresentaram tumores recorrentes. O predomínio de género na Ca-ex-AP parece ser ambíguo (Ye et al., 2016).

Tratamento

O Ca-ex-AP é uma neoplasia maligna de difícil diagnóstico, sendo que, uma história clínica adequada, um exame objetivo completo e os exames complementares de diagnóstico são de vital importância em pacientes com suspeita de massa parotídea. É um tumor muito agressivo com uma baixa expectativa de vida (Oscar et al., 2016).

Foram propostos diversos procedimentos para o tratamento do Ca-ex-AP, com base na localização do tumor, margem cirúrgica, acometimento nodular e grau patológico. LiVolsi e Perzin recomendaram a realização de uma extensa excisão cirúrgica em bloco para obter uma margem livre de tumor e um esvaziamento cervical radical descontínuo para casos de Ca-ex-AP originados na glândula submandibular (Livolsi & Perzin, 1977).

Olsen e Lewis recomendaram parotidectomia total para remover o tumor e os gânglios linfáticos intraparotídeos e selecionaram o esvaziamento cervical e a radioterapia pós-operatória para neoplasia de alto grau para diminuir a recorrência (Olsen & Lewis, 2001).

Nouraei e Cols. também recomendaram a cirurgia associada à radioterapia para obter um bom controle locorregional da doença (Nonraei, Hope, Kelly, McLean, & Soames, 2005).

No estudo apresentado por Ye et al., no capítulo anterior, foram apresentadas diferentes estratégias de tratamento, incluindo cirurgia, quimioterapia pré-operatória e radioterapia adjuvante ou paliativa no pós-operatório, no entanto, estes procedimentos não obtiveram um efeito relevante na sobrevida em pacientes com Ca-ex-AP amplamente invasivo. A taxa de sobrevida global de 5 anos específica para esta neoplasia para todos os 151 pacientes do estudo foi de 63%. Os fatores prognósticos significativos para a sobrevida incluíram estágio clínico, tamanho do tumor, recorrência, metástases regionais e distantes, grau de invasão e subtipo maligno (Ye et al., 2016).

Este estudo confirmou que o Ca-ex-AP amplamente invasivo é uma malignidade de alto grau. Os autores acreditam que a remoção oportuna de neoplasias das glândulas salivares poderia diminuir a incidência de Ca-ex-AP, e a dissecação cervical seletiva deve ser considerada em casos de Ca-ex-AP amplamente invasivo com origem na glândula submandibular, porém, este procedimento deve ser realizado com elevada precaução. Embora o Ca-ex-AP não invasivo tenha sido geralmente associado a um bom prognóstico,

esses pacientes devem ser seguidos de perto, porque metástases regionais ou à distância podem ocorrer após o tratamento primário (Ye et al., 2016).

Conclusão

O Adenoma Pleomórfico é o tumor benigno com maior frequência nas glândulas salivares segundo, todos os estudos descritos e a toda a literatura apresentada sobre o mesmo. Encontra-se mais associado à glândula parótida, no entanto, ainda que raros, podem desenvolver-se nas glândulas salivares menor. É necessário um maior cuidado porque as glândulas mais pequenas possuem uma predilecção maior para desenvolver malignizações.

O Adenoma Pleomórfico, ainda que comum, continua a ser um desafio para o cirurgião. O clínico deve estar alerta da possibilidade de recorrência, longevidade e potencial maligno. Ainda que o seu diagnóstico seja um desafio devido a aspectos morfológicos e imunohistoquímicos, a utilização de citologia aspirativa por agulha fina é essencial para a distinção entre um Adenoma Pleomórfico e um Carcinoma ex-Adenoma Pleomórfico. A ecografia e a ressonância magnética imagiológica são de elevada importância para obtenção da extensão e tamanho aproximado da lesão.

A transformação maligna deve ser uma preocupação tanto para o paciente como para o cirurgião. Ainda que seja mais acessível o sucesso do tratamento de um Adenoma Pleomórfico, não se pode descartar a hipótese de, mesmo com a melhoria dos conhecimentos e avanço científico dos últimos anos, ocorrer transformação maligna em Carcinoma ex-Adenoma Pleomórfico.

O Carcinoma ex-Adenoma Pleomórfico, ainda que histologicamente e clinicamente seja semelhante ao Adenoma Pleomórfico, possui um carácter agressivo com uma elevada taxa de mortalidade. O seu diagnóstico e tratamento são de elevada importância.

O conhecimento da diversidade morfológica e clinicopatológica do Adenoma Pleomórfico e Carcinoma ex-Adenoma Pleomórfico por parte do cirurgião maxilofacial ou do médico dentista é de elevada importância, uma vez que, só adquirindo este conhecimento prévio se consegue alcançar um diagnóstico precoce e tratamento adequado.

É de esperar que um diagnóstico precoce de um Adenoma Pleomórfico ou de um Carcinoma-ex-Adenoma Pleomórfico e procedimento cirúrgico adequado resultem numa

cura completa quando comparados com um diagnóstico tardio e mau procedimento cirúrgico.

A excisão cirúrgica continua a ser o procedimento de escolha para tratamento de APs e Ca-ex-APs.

Na parótida é aconselhado realizar-se uma parotidectomia total ou superficial ou uma dissecação extracapsular. São sempre necessárias a identificação e a preservação do nervo facial, de modo a evitar futuras complicações.

No palato ou nas gengivas, a excisão cirúrgica da lesão deve ser acompanhada por uma margem de segurança de 1cm. Se existir atingimento do palato mole, a excisão deve incluir a fáscia muscular.

A recorrência deve também ser tida em consideração pelo cirurgião, de modo a que são aconselhadas consultas de acompanhamento para observação frequente do paciente.

Desta forma, procura diminuir-se a taxa de recorrência, o risco de morbilidade e fornecer uma melhor qualidade de vida ao paciente.

Bibliografia

- Alaizari, N. A., Tarakji, B., Al-Maweri, S. A., Al-Shamiri, H. M., Darwish, S., & Baba, F. (2015). p53 expression in pleomorphic adenoma of salivary glands: A systematic review and meta-analysis. *Archives of Oral Biology*, 60(9), 1437–1441. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2015.06.019>
- Andreasen, S., Therkildsen, M. H., Bjørndal, K., Homøe, P. (2014). Pleomorphic adenoma of the parotid gland 1985-2010: A Danish nationwide study of incidence, recurrence rate, and malignant transformation. *Head and Neck*, 36(10), 1364-1369. <https://doi.org/10.1002/HED>
- Azenha, M. R., Marzola, C., Maurício Capelari, M., & Guzman, S. (2009). Tumor benigno das glândulas salivares (adenoma pleomórfico): apresentação de três casos. *Rev. Fac. Odontol. Lins*, 21(1), 61–66.
- Bag, A. K., Curé, J. K., Chapman, P. R., Pettibon, K. D., & Gaddamanugu, S. (2015). Practical imaging of the parotid gland. *Current Problems in Diagnostic Radiology*, 44(2), 167–192. <https://doi.org/10.1067/j.cpradiol.2014.07.001>
- Barrett, K.E. (2014). Pancreatic and Salivary Secretion. In M. Weitz, & C. M. Thomas (Eds.), *Gastrointestinal Physiology* (pp. 76-79). United States of America: McGraw-Hill Education
- Barrett, K. E., Barman, S. M., Boitano, S., Brooks, H. L. (2012). Gastrointestinal Physiology. In Michael Weitz and Brian Kearns (Eds.), *Ganong's Review of Medical Physiology* (pp. 456-457). China: The McGraw-Hill Companies
- Beale, T., & Madani, G. (2006). Clinical Anatomy of the Salivary Glands, 132–133. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2006.09.001>
- Bradley, P., & O'Hara, J. (2015). Diseases of the salivary glands. *Surgery (United Kingdom)*, 33(12), 614–619. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2015.09.005>
- Chen, W. L., Fan, S., & Zhang, D. M. (2017). Endoscopically assisted extracapsular dissection of pleomorphic adenoma of the parotid gland through a postauricular sulcus approach in young patients. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 55(4), 400–403. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2017.01.010>

- Chin-Shaw Tsai, S., & Hsu, H. Te. (2002). Parotid neoplasms: Diagnosis, treatment, and intraparotid facial nerve anatomy. *Journal of Laryngology and Otology*, 116(5), 359–362. <https://doi.org/10.1258/0022215021911013>
- Curtin, H. D. (2007). Imaging of the salivary glands. *Salivary Gland Disorders*, 48(1), 17–32. https://doi.org/10.1007/978-3-540-47072-4_2
- Davenport, W. H. (1968). Secrecion. Fisiologia de la Digestion. (pp. 79-84). México: Editorial Interamericana, S.A.
- de Brito, B. S., Giovanelli, N., Egal, E. S., Sánchez-Romero, C., Nascimento, J. S., Martins, A. S., ... Mariano, F. V. (2016). Loss expression of Plag1 in malignant transformation from pleomorphic adenoma to carcinoma ex pleomorphic adenoma. *Human Pathology*, 57, 152–159. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2016.07.011>
- Deroche, T. C., Hoschar, A. P., Hunt, J. L. (2008). Immunohistochemical Evaluation of Androgen Receptor , HER-2 / neu , and p53 in Benign Pleomorphic Adenomas, *Pleomorphic Adenomas: An Immunochemical Study*, 132, 1907–1911.
- Dhir, P., David, C. M., Dhaduti, K. G. (2015). Pleomorphic adenoma of the parotid gland with cystic degeneration: A rare case report, 26(4), 450–453. <https://doi.org/10.4103/0972-1363.155661>
- Ellis, H. (2012). Anatomy of the salivary glands. *Surgery*, 30(11), 569–572. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2012.09.008>
- Espinosa, C. A., Fernández-Valle, Á., Lequerica-Fernández, P., de Villalaín, L., & de Vicente, J. C. (2018). Clinicopathologic and Surgical Study of Pleomorphic Adenoma of the Parotid Gland: Analysis of Risk Factors for Recurrence and Facial Nerve Dysfunction. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 76(2), 347–354. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2017.07.171>
- Ferreira, J. C. B., Morais, M. O., Elias, M. R. A., Batista, A. C., Leles, C. R., & Mendonça, E. F. (2014). Pleomorphic adenoma of oral minor salivary glands: An investigation of its neoplastic potential based on apoptosis, mucosecretory activity and cellular proliferation. *Archives of Oral Biology*, 59(6), 578–585. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2014.03.002>
- Foresta, E., Torroni, A., Di Nardo, F., De Waure, C., Poscia, A., Gasparini, G., ... Pelo, S. (2014). Pleomorphic adenoma and benign parotid tumors: Extracapsular

- dissection vs superficial parotidectomy - Review of literature and meta-analysis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 117(6), 663–676. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2014.02.026>
- Geetha, N. T., Deepa, B. V., Umashankara, K. V., & Kithikumar, R. (2015). Pleomorphic adenoma of minor salivary gland in the cheek. *International Journal of Oral Health Sciences*, 5(2), 117–120. <https://doi.org/10.4103/2231-6027.178497>
- Gomes, C. C., Galvão, C. F., Do Carmo, A. C. D. M., Pereira, N. B., & Gomez, R. S. (2016). Intratumor molecular heterogeneity in pleomorphic adenoma of the salivary glands. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 121(2), 158–163. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2015.09.007>
- Gupte, S., Sorathia, R., Shetye, A., & Shinde, S. (2014). Extracapsular dissection of pleomorphic adenoma in the parotid gland: A case report and review of the literature. *Contemporary Clinical Dentistry*, 5(1), 99-101. <https://doi.org/10.4103/0976-237X.128681>
- Hall, J. E. (2016). Secretory Functions of the Alimentary Tract. Textbook of Medical Physiology (pp. 818-820). Canada: Elsevier
- Harper, K. E., & Spielvogel, R. L. (1986). Frey's Syndrome. *International Journal of Dermatology*, 25(8), 524–527.
- Hu, Y. H., Zhang, C. Y., Xia, R. H., Tian, Z., Wang, L. Z., & Li, J. (2016). Prognostic factors of carcinoma ex pleomorphic adenoma of the salivary glands, with emphasis on the widely invasive carcinoma: a clinicopathologic analysis of 361 cases in a Chinese population. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 122(5), 598–608. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2016.06.005>
- Kamal, S. A., & Othman, E. O. (1997). Diagnosis and treatment of parotid tumours. *The Journal of Laryngology and Otology*, 111, 316–321.
- Kataria, S. P., Tanwar, P., Sethi, D., & Garg, M. (2011). Pleomorphic Adenoma of the Upper Lip. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*, 4(3), 217–219. <https://doi.org/10.4103/0974-2077.91259>
- Kaul, D., Rajput, A. K., Ahmed, Z., Umadiya, P. (2017). Pleomorphic Adenoma in the Cheek a Rare Finding. *Journal of the International Clinical Dental Research Organization*, 9(2), 79-81–58. <https://doi.org/10.4103/jicdro.jicdro>

- Kaur, M., & Bhogal, J. (2015). Oncocytic changes in pleomorphic adenoma : Report of a rare case, *Indian Journal of Dentistry*, 6(3), 10–13. <https://doi.org/10.4103/0975-962X.158189>
- Knight, J., & Ratnasingham, K. (2015). Metastasising pleomorphic adenoma: Systematic review. *International Journal of Surgery*, 19, 137–145. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2015.04.084>
- Kubala, E., Strzelecka, P., Grzegocka, M., Lietz-Kijak, D., Gronwald, H., Skomro, P., & Kijak, E. (2018). A Review of Selected Studies That Determine the Physical and Chemical Properties of Saliva in the Field of Dental Treatment. *BioMed Research International*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/6572381>
- Langdon, J. D. (1984). Complications of parotid gland surgery. *Journal of Maxillofacial Surgery*, 12(C), 225–229. [https://doi.org/10.1016/S0301-0503\(84\)80249-0](https://doi.org/10.1016/S0301-0503(84)80249-0)
- Levine, A. J., Momand, J., Finley C. A. (1991). The p53 tumour supressor gene. © 1991 *Nature Publishing Group*, 351, 453–456.
- Leverstein, H., Tiwari, R. M., Snow, G. B., Van der Wal, J. E., & Van der Waal, I. (1997). The surgical management of recurrent or residual pleomorphic adenomas of the parotid gland. Analysis and results in 40 patients. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 254(7), 313–317. <https://doi.org/10.1007/BF02630721>
- Lima, S. S., & Freitas, R. D. A. (2005). Perfil epidemiológico das neoplasias de glândulas salivares: análise de 245 casos, 71(3), 335–340.
- Livolsi, V. A., & Perzin, K. H. (1977). Malignant mixed tumors arising in salivary glands. I. Carcinomas arising in benign mixed tumors: A clinicopathologic study. *Cancer*, 39(5), 2209–2230. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197705\)39:5<2209::AID-CNCR2820390540>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197705)39:5<2209::AID-CNCR2820390540>3.0.CO;2-8)
- Manor, E., Joshua, B. Z., Brennan, P. A., & Bodner, L. (2012). Chromosomal aberrations in minor salivary gland pleomorphic adenoma. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 70(12), 2798–2801. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2012.03.025>
- Mariano, F. V., Costa, A. F., Gondak, R. O., Martins, A. S., Negro, A. Del, Tincani, Á. J., ... Kowalski, L. P. (2015). Cellular proliferation index between carcinoma ex-pleomorphic adenoma and pleomorphic adenoma. *Brazilian Dental Journal*, 26(4),

- 416–421. <https://doi.org/10.1590/0103-6440201300369>
- Mariano, F. V., Giovanetti, K., Saccomani, L. F. V., Del Negro, A., Kowalski, L. P., Krepischi, A. C. V., & Altemani, A. (2016). Carcinoma ex-pleomorphic adenoma derived from recurrent pleomorphic adenoma shows important difference by array CGH compared to recurrent pleomorphic adenoma without malignant transformation. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 82(6), 687–694. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.12.004>
- Masilela, M. M. J. (2015). A 16 year retrospective analysis of intraoral minor salivary gland pleomorphic adenoma in an African population. *SADJ*, 70(1), 22–24.
- Miao, L. Y., Xue, H., Ge, H. Y., Wang, J. R., Jia, J. W., & Cui, L. G. (2015). Differentiation of pleomorphic adenoma and Warthin's tumour of the salivary gland: Is long-to-short diameter ratio a useful parameter? *Clinical Radiology*, 70(11), 1212–1219. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2015.06.085>
- Moore, K. L., Dalley, A. F., Agur, A. M. R. (2001). *Moore's Clinically Oriented Anatomy* (pp. 943-946). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins
- Nonraei, S. A. R., Hope, K. L., Kelly, C. G., McLean, N. R., & Soames, J. V. (2005). Carcinoma ex benign pleomorphic adenoma of the parotid gland. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 116(5), 1206–1213. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000181654.68120.0f>
- Olsen, K. D., & Lewis, J. E. (2001). Carcinoma ex pleomorphic adenoma: A clinicopathologic review. *Head and Neck*, 23(9), 705–712. <https://doi.org/10.1002/hed.1100>
- Omisakin, O. O., Ajike, S. O., & Ayuba, G. I. (2017). Intraoral pleomorphic adenoma : A report of three cases and review of the literature, *International Journal of Medicine and Biochemical Research*, 6(2), 59-64.
- Oscar, M. R., Benjamín, C. M., Ismael, G. M., José, H. Z., & Vilma, D. (2016). Carcinoma ex Adenoma Pleomorfo a Proposito de un Caso. *Archivos de Medicina*, 12(3), 1–5. <https://doi.org/10.3823/1314>
- Ozono, S., Onozuka, M., Sato, K., & Ito, Y. (1992). Immunohistochemical Localization of Estradiol, Progesterone, and Progesterone Receptor in Human Salivary Glands and Salivary Adenoid Cystic Carcinomas, *Cell structure and function*, 17(3), 169–

175.

- Palma, V. M., Barin, L. M., Pillusky, F. M., Barcelos, R. C. S., Escobar, C. A. B., & Danesi, C. C. (2017). Pleomorphic adenoma with lipomatous metaplasia in hard palate: Rare case report. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology*, 29(5), 482–485. <https://doi.org/10.1016/j.ajoms.2017.04.003>
- Passi, D., Ram, H., Dutta, S. R., & Revansidha Malkunje, L. (2017). Pleomorphic Adenoma of Soft Palate: Unusual Occurrence of the Major Tumor in Minor Salivary Gland—A Case Report and Literature Review. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 16(4), 500–505. <https://doi.org/10.1007/s12663-015-0799-9>
- Petterson, L. J., Ellis, E., Hupp, J. R., Tucker, M. R. (2003). Prevention and Management of Surgical Complications. *Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery* (pp. 232-333). United States of America: Mosby
- Puebla, J. M. M., Salobreña, A. C., Rojas, M. T., Fernández, J. F., Saint-Gerons, R. S. (2014). Tumores benignos de glándulas salivares. Estudio descriptivo de 372 casos, *Oral. Año*, 15(47), 1082-1085.
- Queiroz, C. S., Azevedo, R. A., Trindade Neto, A. I., Pontes, C. G. C., & Moura, R. Q. (2014). An unusual pleomorphic adenoma. *RGO, Rev Gaúch Odonto*, 62(3),319–324. <http://dx.doi.org/10.1590/1981-86372014000300000141930>
- Rawson, K., Kallalli, B. N., Gokul, K., Singh, A. (2016). Pleomorphic adenoma of the palate: A case report and review of a rare entity. *Journal of Indian Academy of Oral Medicine & Radiology*, 28(3), 329-333. <https://doi.org/10.5114/wo.2013.33438>
- Seethala, R. R., & Stenman, G. (2017). Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Tumors of the Salivary Gland. *Head and Neck Pathology*, 11(1), 55–67. <https://doi.org/10.1007/s12105-017-0795-0>
- Seifert, G., & Brocheriou, C. (1990). Diagnostic Seminar WHO International Histological Classification of Tumours Tentative Histological Classification of Salivary Gland Tumours 1. *Pathology, research and practice*, 186(5), 555–581. [https://doi.org/10.1016/S0344-0338\(11\)80220-7](https://doi.org/10.1016/S0344-0338(11)80220-7)
- Silva, D. N., Barbosa Guimarães, K., Ferraro-Bezerra, M., & Heitz, C. (2007). Enucleação de Adenoma Pleomórfico: Considerações Terapêuticas e Relato de Caso

- Enucleation of Pleomorphic Adenoma: Therapeutic Considerations and Case Report. *Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial*, 7(4), 25–30.
- Tiago, R. S. L., Castro, G. A., Ricardo, L. A. D. C., Bühler, R. B., & Fava, A. S. (2003). Adenoma pleomórfico de parótida: aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 69(4), 485–489. <https://doi.org/10.1590/S0034-72992003000400008>
- Tobón-Arroyave, S. I., Flórez-Moreno, G. A., Jaramillo-Cárdenas, J. F., Arango-Uribe, J. D., Isaza-Guzmán, D. M., & Rendón-Henao, J. (2009). Expression of hMLH1 and hMSH2 proteins in pleomorphic adenoma of minor salivary glands: Relationship with clinical and histologic findings. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 108(2), 227–236. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2009.02.033>
- Toida, M., Shimokawa, K., Makita, H., Kato, K., Kobayashi, A., Kusunoki, Y., ... Shibata, T. (2005). Intraoral minor salivary gland tumors: A clinicopathological study of 82 cases. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 34(5), 528–532. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2004.10.010>
- Varga, G. (2015). Physiology of the salivary glands. *Surgery (United Kingdom)*, 33(12), 581–586. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2015.09.003>
- Witt, R. L. (2002). The significance of the margin in parotid surgery for pleomorphic adenoma. *Laryngoscope*, 112(12), 2141–2154. <https://doi.org/10.1097/00005537-200212000-00004>
- Wu, Y. C., Wang, Y. P., Cheng, S. J., Chen, H. M., Sun, A., & Chang, J. Y. F. (2015). Clinicopathological study of 74 palatal pleomorphic adenomas. *Journal of the Formosan Medical Association*, 115(1), 25–30. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2015.09.008>
- Ye, P., Gao, Y., Mao, C., Guo, C. Bin, Yu, G. Y., & Peng, X. (2016). Carcinoma Ex Pleomorphic Adenoma: Is It a High-Grade Malignancy?. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 74(10), 2093–2104. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2016.03.037>
- Zamarro, M. T. L., Royo, A. G., & Royo, F. G. (2009). Tumoral pathology of salivary glands. Our experience. *Acta Otorrinolaringol Esp*, 60(2), 120–125

[https://doi.org/10.1016/S2173-5735\(09\)70114-0](https://doi.org/10.1016/S2173-5735(09)70114-0)

- Zhang, L., Xu, H., Cai, Z., Mao, C., Wang, Y., Peng, X., ... Yu, G. (2010). Clinical and Anatomic Study on the Ducts of the Submandibular and Sublingual Glands. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 68(3), 606–610. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.03.068>
- Zhu, X., Zhang, J., Chen, X., & Feng, X. (2012). Comparison of Ki-67, cyclin E, and p63 in benign and malignant human pleomorphic adenoma. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 113(5), 667–672. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2012.01.013>